Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

st die adjuvante Chemotherapie beim Hepatoblastom und Hepatocarcinom im Säuglings- und Kindesalter sinnvoll?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Anni Gudrun Burghardt
aus Stuttgart
1982

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

Ist die adjuvante Chemotherapie beim Hepatoblastom und Hepatocarcinom im Säuglings- und Kindesalter sinnvoll?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Anni Gudrun Burghardt
aus Stuttgart
1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. K. Voigt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Schweizer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Flach

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. P. Schweizer für die Überlassung des Themas sowie für seine stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei dessen Bearbeitung.
Außerdem weiß ich mich Herrn O. Ogawa für die Übersetzung einiger japanischer Originalarbeiten dankbar verbunden.
Mein Dank gilt schließlich all jenen, die mir Vorbild, Lehrer und Helfer waren und sind.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0047

Meinen lieben Eltern

und meinem Freund Werner Wurster

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Zielsetzung	1
II.	Methodisches Vorgehen und Krankengut	3
1.	Verschiedene Nomenklaturen für kindliche Lebertumoren	3
1.1.	MISUGI et al. (105)	3
1.1.1.	"Young Age Group"	3
1.1.2.	"Older Age Group"	4
1.2.	MISUGI (104)	5
1.3.	ISHAK und GLUNZ (72)	5
1.4.	KASAI und WATANABE (78)	5
1.5.	Fehlende Übereinstimmung zwischen einzelnen Autoren	6
1.6.	Eigenes Vorgehen bei der Zusammenstellung der erreichbaren Fallstudien	6
2.	Kliniken bzw. Institute, die ihre Fallberichte zur Verfügung stellten (Kasuistik)	6
3.	Krankengut aus Tübingen	15
4.	Auswertbare Lebertumoren aus der Literatur	16
III.	Ergebnisse	17
1.	Überlebenszeiten von Patienten, die nur operiert wurden	18
2.	Überlebenszeiten von Patienten, die operiert und adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden	19
3.	Überlebenszeiten von Patienten, die operativ, chemotherapeutisch und durch Bestrahlung behandelt wurden	19

Seite

4. Überlebenszeiten von Patienten, die nur einer Chemotherapie und Bestrahlung zugeführt wurden 20
5. Überlebenszeiten von Patienten, die nur chemotherapeutisch behandelt wurden 20
6. Überlebenszeiten von Patienten, die nur bestrahlt wurden 21
7. Überlebenszeiten von Patienten, die nur operiert und bestrahlt wurden 21
8. Überlebenszeiten von Patienten, die nicht therapiert wurden 22

IV. Diskussion 23

1. Schwierigkeiten einer exakten Auswertung 23
1.1. Unvollständigkeit der Angaben 23
1.2. Probleme der Klassifizierung 23
1.3. Stadieneinteilung 23
1.3.1. International Symposium on Hepatocellular Carcinoma - Kampala, Uganda (157) 23
1.3.2. HOLTON-Schema 1975 (65) 24
1.4. Frage der Metastasierung 25
1.5. Frage der definitiven Überlebensdauer 25
1.6. Erfahrungen bei Erwachsenen 25
2. Entwicklung therapeutischer Konzepte bei Wilms-Tumoren (Parallelen zwischen Lebertumoren und Wilms-Tumoren) 26
3. Erfahrungen mit Zytostatika 28
4. Wirkungsweise der Zytostatika 33
4.1. Alkylierende Substanzen (Stickstofflost-Präparate) 33
4.2. Antimetaboliten 33
4.3. Pflanzliche Alkaloide 34
4.4. Antibiotika 34
4.5. Enzympräparate 34

		Seite
4.6.	Methylhydrazin und andere Mittel	35
5.	Nebenwirkungen der Zytostatika	35
6.	Erwünschte Wirkungen der Zytostatika (positive Effekte der Chemotherapie)	38
7.	Diskussion der Ergebnisse	42
7.1.	Fazit der Fallstudien:	
	a.) ohne Metastasen	42
	b.) mit Metastasen	44
7.2.	Darstellung zweier exemplarischer Fälle	45
7.3.	Beobachtungen einer Tumorschrumpfung durch Zytostatika	47
7.4.	Applikationsweise der Zytostatika	49
7.5.	Stellenwert der Operation für die Prognose	50
7.6.	Stellenwert der Chemotherapie für die Prognose	50
7.6.1.	Aspekte der Leberregeneration	51
7.7.	Stellenwert der Bestrahlung für die Prognose	52
7.8.	Bedeutung der Klassifizierung für die Prognose	53
7.9.	Bedeutung der Zirrhose bei Lebertumoren	54
7.10.	Spontanregression von Lebertumoren. Ein Vergleich mit dem Neuroblastom	55
7.11.	Immunologische Phänomene	55
7.12.	Erfahrungen und Spekulationen um Alpha-Fetoprotein	56
7.12.1.	Vorkommen, Relevanz als Kontroll-parameter während der Therapie	56
7.12.2.	Mögliche therapeutische Konsequenzen aus der spezifischen Antigeneigen-schaft des Alpha-Fetoproteins	58

Seite

V. Zusammenfassung 59

VI. Literaturverzeichnis 65

VII. Anhang 85

1. Übersicht über die in dieser Arbeit erfaßten Fallberichte (Kasuistik) 85
2. Identische Fälle zweier Autoren mit teilweise variierenden Angaben 104

Lebenslauf 105

I. Einleitung und Zielsetzung

Embryonale Tumoren sind zusammen mit Leukämien im Kindesalter die zweithäufigste Todesursache nach den Unfällen (30); nach LANDBECK (89): 12 - 13 % der Todesfälle, nach JAMES (75): 20 % der Todesfälle. In Japan wird Krebs sogar neuerdings zur Haupttodesursache bei Kindern erklärt (53).
Im Zusammenhang mit malignen Lebertumoren im Kindesalter gewinnt die radikale Operation mit totaler Entfernung des Tumors bei früher infauster Prognose in der letzten Zeit zunehmend an Bedeutung, obwohl es auch primär inoperable Tumoren gibt.
Mit der Entwicklung verschiedener Chemotherapeutika wird die Frage ihrer Indikation immer aktueller.
Die Erfahrungen bei Wilms-Tumoren (167) (nach YANG vergleichbar mit embryonalen malignen Lebertumoren) führten von anfänglicher Skepsis über eine Reihe positiver Resultate zu der Entwicklung, wo sich ein Mittel der Wahl für die Therapie dieser speziellen Tumoren herauskristallisierte. Die ursprünglich infauste Prognose besserte sich aufgrund neuer therapeutischer Maßnahmen, wie sie die Anwendung von Zytostatika darstellt.
Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welches Vorgehen beim Hepatoblastom und Hepatocarcinom im Säuglings- und Kindesalter zu optimalen Überlebensraten führt.
Brachte die adjuvante Chemotherapie Fortschritte? Läßt sich hier eine den Wilms-Tumoren analoge Entwicklung aufzeigen? Noch sind sich die Autoren verschiedenster Artikel nicht einig über eine optimale Therapie der embryonalen Lebertumoren.
Geht die Prognose einher mit der pathologischen Klassifizierung? Lassen sich Parallelen oder signifikante Unterschiede zu den Hepatomen Erwachsener feststellen? Welche

Rolle spielen Metastasen? Welche Faktoren bestimmen außerdem die Prognose?
Vor Jahren sah man in der operativen Entfernung die Methode der Wahl.
Erübrigt sich durch chirurgisches Vorgehen eine zusätzliche Absicherung mittels Zytostatika?
Wird dadurch postoperativ nicht gerade die Regenerationsfähigkeit der Restleber beeinträchtigt?
Was für ein Vorgehen empfiehlt sich gegen inoperable Tumoren und Metastasen?
Erfordern die unter Chemotherapeutika auftretenden Nebenwirkungen Zurückhaltung mit der Applikation, oder lassen sich diese durch entsprechende Kombination auf ein Minimum reduzieren?
Ist es möglich, ein Mittel der Wahl für entsprechende pathologische Kategorien einzusetzen?
Aufgrund der Seltenheit des erwähnten Krankheitsbildes im Kindesalter mangelt es den einzelnen Kliniken an ausreichender Erfahrung. Beispielsweise sind nach SINNIAH (142) nur 2 % aller kindlichen malignen Neoplasmen mit Ausnahme der Leukämie primäre Lebertumoren.
Meine Aufgabe besteht nun darin, durch Sammlung möglichst vieler Fallberichte und anhand klinischer Beobachtungen die therapeutischen Erfahrungen zumindest in ihrer Tendenz seit 1965 aufzuzeigen und aus dieser jüngsten Entwicklung gewisse Schlußfolgerungen zu ziehen. Daß bei diesem Vorgehen auch Alternativverfahren bzw. ergänzende Maßnahmen wie Bestrahlung einzubeziehen sind, versteht sich von selbst.
Meine letzte Frage wirft das Problem einer Überlegenheit der Immuntherapie gegenüber der Chemotherapie auf, wie sie der Japaner HASEGAWA andeutet. Würde diese erst neuerdings erkannte therapeutische Möglichkeit bei Hepatoblastom und Hepatocarcinom wegen ihres weitgehend spezifischen Alpha-Feto-Proteins Fuß fassen, so wäre die Bedeutung der Chemotherapie dieser Tumoren plötzlich zweitrangig geworden.

II. Methodisches Vorgehen und Krankengut

1. Verschiedene Nomenklaturen für kindliche Lebertumoren

Vor der detaillierten Darstellung meiner Ergebnisse benötige ich eine Ausgangsbasis, welche entsprechende Vergleiche ermöglicht. Da die Autoren für die Bezeichnung kindlicher Lebertumoren verschiedene Nomenklaturen benutzen, werde ich einzelne Beispiele anführen.

1.1. MISUGI et al. (105)

Seinen Ausführungen zufolge gelten als Kriterien für die Klassifikation der primären malignen Lebertumoren im Säuglings- und Kindesalter: Alter, klinische Manifestation, Histologie und Ultrastruktur der Tumorzellen. Er unterteilt in:

1.1.1. "Young Age Group" (jünger als 3 Jahre)
Symptome:
Tastbarer Bauchtumor in allen Fällen; nur bei einigen vor dem Tastbefund Reizbarkeit, Übelkeit und Erbrechen.
Histologie:
Beachtliche Variation und Mischung verschiedener Gewebselemente (leberparenchymähnliche Zellen, embryonale Leberzellen verschiedener Entwicklungsstadien, kleine undifferenzierte, runde und spindelförmige Zellen, aktiv proliferierende, sarkomatöse Spindelzellen, Herde von Knorpel, Osteoid und Knochenbildung; gelegentlich Herde von kleinen Anhäufungen schuppenförmiger Epithelzellen, Herde mit Gallebildung, Hämatopoese, Bündel von Spindelzellen).
Elektronenmikroskopische Kriterien:
Einige Tumorzellen eindeutig in glandulärer oder trabekulärer Anordnung, andere in dichten Anhäufungen, andere

verstreut im Bindegewebe ohne besondere Anordnung; Tumorzellen mit großen Kernen.
Ergänzend hierzu gibt Müller (110) in seinem Beitrag als charakteristisches Merkmal für das von ihm als Hepatoblastom bezeichnete maligne Lebergewebe an: nur sehr unreife Zellorganellen und praktisch kein Ergastoplasma. Er beruft sich dabei auf ITO und JOHNSON (74) und MISUGI (105).

1.1.2. "Older Age Group" (älter als 6 Jahre)

Symptome:
Gastrointestinal: Anorexie, Übelkeit, intermittierende Bauchschmerzen (mehrere Monate bis zu 2 Jahre vor der Diagnose), Bauchtumor, Ascites ohne tastbaren Tumor bei 2 Patienten, gleichzeitig bei einem Patienten Zirrhose; allgemein längere Überlebensdauer als "Young Group".
Histologie:
Nur Leberparenchym (große uniforme, polygonale Zellen mit eosinophilem Zytoplasma, leicht größer als normale Leberparenchymzellen, bilden strangartige Strukturen, umgeben von Sinusoiden, spärliches Stroma, kein Anhaltspunkt für aktive Proliferation des Bindegewebes. Gelegentlich glanduläre gallengangsähnliche Strukturen, Tumorzellen, die unreifen Leberzellen ähneln (nur in 2 Fällen), signifikante Anzahl vielkerniger Riesenzellen mit bizarr geformten Kernen (in einem Fall). Im Gegensatz zur "Young Age Group" keine Knorpel-, Osteoid- und Knochenbildung, keine sarkomatösen, aktiv proliferierenden Mesenchymzellen.
Elektronenmikroskopische Kriterien:
Gut differenzierte Tumorzellen, bei denen nach MÜLLER (110) reife Organellen in Gestalt von Mitochondrien, Ergastoplasma und Strukturen des Golgi-Apparates vorhanden sind. Nach Prof. Dr. P. Schweizer ist MISUGI's Einteilung weitgehend anerkannt.

1.2. MISUGI (104)

In dieser Veröffentlichung orientiert sich MISUGI bezüglich der Differenzierungskriterien an der histologischen Klassifikation des Leberkrebses nach der "Japanese Pathological Society":

1. Hepatoblastoma:
   a.) well differentiated type (fetal type")
   b.) poorly differentiated type ("embryonal type")
   c.) immature type ("anaplastic type")
2. hepatocarcinoma, liver cell carcinoma, adult type
3. cholangiocarcinoma
4. miscellaneous type

1.3. ISHAK und GLUNZ (72)

A. Hepatoblastoma:
1. Epithelial type: a.) fetal type
   b.) embryonal type (vorwiegend Epithelzellen von unterschiedlichem Reifegrad)
2. Mixed epithelial and mesenchymal type (mixed hepatoblastoma): wie 1., aber zusätzlich Zellen mesenchymaler Herkunft.

B. Hepatocellular Carcinoma

Von 35 Kindern (72) mit Hepatoblastom leben noch 6 beschwerdefrei ohne Anhalt für ein Rezidiv 4 bis 13 Jahre nach operativer Entfernung des jeweiligen Tumors. Dagegen erwies sich die Prognose bei kindlichen Hepatocarcinomen in dieser Studie als schlecht und zwar unabhängig von der Art der Therapie.

1.4. KASAI und WATANABE (78)

Liver Cell Carcinoma: 1. adult type (= Hepatocarcinom)

2. anaplastic type
(Hepatoblastom =) 3. embryonal type
4. fetal type

1.5. Fehlende Übereinstimmung zwischen einzelnen Autoren

Leider lassen sich bei vielen Darstellungen nur die vagen Begriffe wie primärer Lebertumor oder Hepatom finden. GRASER (49) z.B. mißt einer Unterteilung der Lebercarcinome keine entscheidende Bedeutung zu, während GERHARD (46) nach histogenetischen Kriterien klassifiziert.
Von Bedeutung für die Prognose von Lebertumoren in der Kindheit ist vor allem die Unterscheidung zwischen Hepatoblastom und Hepatocarcinom, wobei das Hepatoblastom nach radikaler Operation eine relativ gute Prognose hat (146).

1.6. Eigenes Vorgehen bei der Zusammenstellung der erreichbaren Fallstudien

Soweit möglich werde ich die vorliegenden Fallberichte in die Rubriken Hepatoblastom und Hepatocarcinom einordnen und außerdem Raum lassen für nicht eindeutig spezifizierte Hepatome. In meiner Aufstellung lehne ich mich an das Schema von ISHAK und GLUNZ (72) an.

2. Kliniken bzw. Institute, die ihre Fallberichte zur Verfügung stellten (Kasuistik):

Tab. 1:

ALPERT (1970): Department of Medicine, Harvard Medical School, the Departments of Medicine of the Massachusetts General Hospital, and Robert Breck Brigham Hospital and the Department of Pediatric Hematology, Cook County Hospital: 2 Fälle.

ASSI (1973): Les services de pédiatrie lyonnais: 10 Fälle.

Tab. 1:

BALASEGARAM (1968): General Hospital, Seremban, Malaysia: 1 Fall.

BRADHAM (1965): Departments of Surgery, Pediatrics and Pathology of The Medical College of South Carolina, Charleston: 1 Fall.

BRADIC (1972): Kinderchirurg. Abt. der chirurg. Universitätsklinik Heidelberg: 2 Fälle.

BRAUNSTEIN (1972): National Institutes of Child Health and Human Development and Laboratory of Cell Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, and Children's Cancer Research Foundation, Boston, Massachusetts: 1 Fall.

MC BRIDE (1972): University of Texas at Houston, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute: 1 Fall.

CHAPPEL (1972): Combined Pediatric Surgical Unit of the University of the Witwatersrand: 4 Fälle.

CLATWORTHY (1974): Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Ohio and Children's Hospital, Columbus: 1 Fall.

COHN (1969): Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California 4 Fälle.

CURUTCHET (1971): The Division of Surgical Oncology of Medical College of Virginia, Health Sciences Division of Virginia Commonwealth University, Richmond: 1 Fall.

DAS (1973): The Departments of Pediatrics and Pathology, K. G's Medical College, Lucknow: 1 Fall.

DILLARD (1969): Barnes Hospital and Washington University School of Medicine: 4 Fälle.

MC DONALD (1967): The Royal Children's Hospital, Melbourne: 3 Fälle.

Tab. 1:

DOW (1968): Department of Surgery, The University of Michigan Medical Center, Ann Arbor: 1 Fall.

EHRHARDT (1968): Univ. Kinderklinik und Poliklinik "Jussuf Ibrahim" Jena: 1 Fall.

EIN (1974): The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada: 11 Fälle.

ESTAVOYER (1975): Clinique de Pédiatrie-Génétique, et Laboratoire d'Anatomie Pathologique C.H.U., 25000 Besancon: 5 Fälle.

EXELBY (1971/74): The Pediatric Surgical Service, Memorial Hospital, New York, Department of Surgery, The Children's Hospital Medical Center and Havard Medical School, Boston, Mass., and Section of Pediatric Surgery, Indiana University School of Medicine and Surgical Service, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Ind.: 8 Fälle.

FISH (1966): University of Texas Medical Branch: 6 Fälle.

FOSTER (1968): The Department of Surgery, Vanderbilt University School of Medicine and the Vanderbilt Affiliated Hospitals: 1 Fall.

FOSTER (1970): Hartford Hospital, Conn.: 2 Fälle.

FRAUMENI (1969): The Departments of Pediatrics and Radiology, Boston City Hospital and Boston University School of Medicine, Boston, Mass.: 2 Fälle.

GANS (1966): University of Minnesota Hospitals, Minneapolis: 4 Fälle.

GERHARD (1969): Kinderchirurg. Klinik und Zentral-Röntgen-Institut der Städtischen Krankenanstalten Bremen: 6 Fälle.

GJESSING (1965): Children's Department, Rigshospitalet, Copenhagen: 1 Fall.

GRASER (1968): Städt. Kinderklinik, Wiesbaden: 9 Fälle.

Tab. 1:

GUTJAHR (1975): Kinderklinik und Patholog. Institut der Universitätskliniken Mainz: 9 Fälle.

HAGSTROM (1968): Department of Preventive Medicine and Public Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn., and the Department of Medicine, St. Thomas Hospital, Nashville, Tenn.: 1 Fall.

HAN (1974): Department of Surgery, Tientsin Children's Hospital, Tientsin (China): 10 Fälle.

HANAWA (1969): National Cancer Center Hospital, Tokyo: 10 Fälle.

HASEGAWA (1971/73/75): National Cancer Research Institute, Tokyo: 16 Fälle.

HELBIG (1969): Kinderchirurg. Klinik im Kinderkrankenhaus Köln: 2 Fälle.

HERFARTH (1972): Chirurg. Universitätsklinik Freiburg: 2 Fälle.

HERMANN (1970): The Departments of General Surgery and Pediatrics, The Cleveland Clinic Foundation: 1 Fall.

HOLTON (1975): The Children's Hospital Oncology Center and the University of Colorado Medical Center, Denver, Co.: 7 Fälle.

HONJO (1974): First Surgical Clinic, Kyoto University Medical School: 2 Fälle.

HOUSTEK (1968): The Research Institute of Child Development and the Second Pediatric Department of the Pediatric Faculty, Charles University, Prague, Czechoslovakia: 1 Fall.

HOWAT (1971): The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London: 12 Fälle.

ISHAK (1967): The Registries of Pediatric and of Hepatic Pathology at the Armed Forces Institute of Pathology, Washington: 47 Fälle.

Tab. 1:

ISHIDA (1974): Universitätsklinik Tokyo: 5 Fälle.

ITO (1969): St. Jude Children's Research Hospital and University of Tennessee Medical Units, Memphis: 7 Fälle.
(Inzwischen arbeitet Dr. ITO am Department of Pathology, Matsuyama National Cancer Center, Horinouchi, Matsuyama, Japan)

JAMES (1966): St. Jude Children's Research Hospital, University of Tennessee College of Medicine, Memphis: 1 Fall.

KAPPEL (1972): The Department of Surgery at the University of Kansas Medical Center, Kansas City: 3 Fälle.

KASAI (1967/70): The IInd Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan: 29 Fälle.

KEELING (1971): The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London: 36 Fälle.

KILMAN (1969): The Department of Surgery, Ohio State University Hospitals, Columbus: 1 Fall.

KINAMI (1974): Second Department of Surgery, Kanazawa Univ. Med. School, Japan: 1 Fall.

KÖTTGEN (1961): Universitätskinderklinik Mainz: 1 Fall.

KOMP (1972): The Departments of Pediatric, Surgery, Obstetrics and Gynecology, and the Division of Radiation Therapy, University of Virginia Medical Center, Charlottesville: 1 Fall.

KUMAR (1975): St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tenn.: 1 Fall.

KURZ (1977): Universitätsklinik für Chirurgie Graz und Innsbruck: 3 Fälle.

LASCARI (1970): Department of Pediatrics University Hospitals, University of Iowa, USA: 1 Fall.

LIN (1966/70): Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan: 8 Fälle.

Tab. 1:

LONGMIRE (1961/65): The University of California, Los Angeles School of Medicine, Department of Surgery, Los Angeles, California: 6 Fälle.

MACMAHON (1971): The Department of Pediatrics, Monash University and Agnes Nathan Children's Unit and Department of Pathology, Queen Victoria Memorial Hospital, Melbourne: 3 Fälle.

MARSDEN (1968): (Klinik im Artikel nicht angegeben): 3 Fälle.

MARTIN (1969): Department of Surgery of the Children's Hospital and the University of Cincinnati: 5 Fälle.

MAYS (1971): Department of Surgery, University of Louisville affiliated hospitals, and the Price Institute of Surgical Research, School of Medicine, Health Sciences Center: 2 Fälle.

MENSI (1968): Ospedalino Koelliker - Poliambulanza Mensi - Torino (Abt. Kinderchirurgie): 1 Fall.

MISUGI (1967): Department of Pathology, The Ohio State University and the Children's Hospital Research Foundation, Columbus, Ohio: 24 Fälle.

MISUGI (1975): Japan: 1 Fall.

MODLIN (1967): Ellis Fischel State Cancer Hospital, Columbia: 1 Fall.

MOVASSAGHI (1970): Children's Hospital, Washington, D.C.: 6 Fälle.

MÜLLER (1971): zitiert aus: Kinderchirurgische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor Prof. Dr. A. Flach): 3 Fälle.

MUKHERJEE (1967): Chittaranjan Cancer Hospital, Calcutta: 1 Fall.

Tab. 1:

NELSON (1966): Department of Medicine, the University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Texas Medical Center, Houston, Texas: 1 Fall.

NIKAIDOH (1970): Children's Memorial Hospital, Chicago: 11 Fälle.

NIXON (1965): The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London: 6 Fälle.

NOMIYAMA (1973): National Hospital in Fukuoka (Südjapan): 1 Fall.

OBE (1968): Japan: 1 Fall.

OCHSNER (1971): Department of Surgery, Ochsner Clinic and Ochsner Foundation Hospital, New Orleans, Lousiana: 3 Fälle.

OKABE (1974): Universitätsklinik Nippon, Japan: 5 Fälle.

OKUMURA (1970): Universitätsklinik Hokkaido, Japan: 2 Fälle.

PARKER (1971): Mayo Clinic, Mayo Graduate School of Medicine (University of Minnesota), Rochester, USA: 1 Fall.

PATIL (1969): Dept. of Pathology, Dr. V.M. Medical College, Sholapur (Maharashtra): 1 Fall.

POLLICE (1973): Institute of Pathological Anatomy, University of Bari, Bari, Italy: 5 Fälle.

PRATT (1974): St. Jude Children's Research Hospital, Memphis: 1 Fall.

RICKERS (1963): Universitätsklinik Bonn: 1 Fall.

RICKHAM (1969): Alder Hey Children's Hospital, Liverpool: 7 Fälle.

RUTTEN (1969): Pediatric Department of the St. Laurentius Ziekenhuis, Niederlande: 2 Fälle.

SCHIODT (1970): Department of Pediatric Surgery, University Hospital, and University Institute of Pathological Anatomy, Copenhagen, Denmark: 8 Fälle.

Tab. 1:

SELAWRY (1968): Dept. of Medicine A, Roswell Park Memorial Inst., Buffalo, N.Y.: 1 Fall.

SHARPSTONE (1972): Liver Unit and Departments of Pathology and Radiology, King's College Hospital, London: 1 Fall.

SILVERMAN (1975): Divisions of Surgical Pathology and Pediatric Oncology, Medical College of Virginia, Richmond, VA.: 1 Fall.

SINNIAH (1974): Royal Children's Hospital, Victoria, Australia: 20 Fälle.

SINNIAH (1974): Royal Children's Hospital, Melbourne: 20 Fälle.

STAHL (1972): Department of Surgery, New York University Medical Center: 1 Fall.

STAUFFER (1973): Chirurg. Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Zürich: 5 Fälle.

SUGAHARA (1973): Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo: 1 Fall.

SUNADA (1970): Klinik in Okayama, Südjapan: 7 Fälle.

TAN (1973/75): Department of Pediatrics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York: 7 Fälle.

TAYLOR (1969): Children's Hospital Medical Center, Boston, Massachusetts: 9 Fälle.

TÜBINGEN (1981): Universitätskinderklinik und Kinderchirurgische Abteilung: 10 Fälle.

TURMEL (1973): St. Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, Canada: 5 Fälle.

WANG (1975): Department of Pediatrics, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y.: 3 Fälle.

WATANABE (1968): Sammlung aus verschiedenen Kliniken Japans: 29 Fälle.

WEINBERG (1976): Departments of Pathology and Pediatrics, University of Texas, Health Science Center: 1 Fall.

Tab. 1:

YANG (1972): Departments of Pathology of William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, Children's Hospital of Michigan and Wayne State University College of Medicine, Detroit: 9 Fälle.

YANO (1971): Universität Kurume (Südjapan): 2 Fälle.

3. Krankengut aus Tübingen

Tab. 2:

Name Geburts-datum	Alter z.Ztpt. d. Op.	Klas-sifi-zier.	Operationsart	Def. Thera-pie	Überleben
G.K.w. *5.4.66	4 Mon.	HB	Probelap.	keine, inope-rabler Tumor	7 St.post-op Exit.
K.A.w. *7.7.60	7 Jahre	O	1.Tu.Exstir-pation, nach 5 Mon. 2.Lap. part.Entfer-nung d. Tu-morrezid.	1.Op + post-op. Rad + Ch(End) 2.Op	6 Mon. postop. Exit.
K.S.w. *12.1.65	6 Jahre	HB	1.Probelap. Probeexcis. 2.Probelap.	intra-op CH 2 J lang CH (AMD, End,+ VCR)	lebt über 5 Jahre
G.T.w. *23.9.71	11 Mon.	O	Teilresekt. d.Leber re.	Op	intra-op Exitus
F.B.w. *17.12.74	2,5 Mon.	HB	Hemihepat-ektomie re. 2. Thorako-tomie, Teil-resekt. der re. Lunge	prä-op Ch + 1.Op + post-op CH (End., VCR,AMD,Adr.-blastin) + 2. Op	nach 1 J. Exit. (Skel. u. Lungenme-tastasen)
G.R.m. *17.1.76	7 Tage	HB	Hemihepat-ektomie re.	Op	lebt über 2 Jahre

Tab. 2:

Name Geburts-datum	Alter z.Ztpt. d. Op.	Klas-sifi-zier.	Operationsart	Def. Thera-pie	Überleben
B.P.m. *8.3.73	13 Mon.	HB	1.Lap.,Excis. re.Leberlapp. 2. Thorakoto-mie	1. + 2. Op + Ch (End., VCR, AMD)	ca. 5 Wo. postop. Exitus (Lungen-metast.
G.W.m. *12.11.62	16J.4M.	HC	Lap.+ Hemi-hepatekt.li.	Op (Lokalbef. bd. Lappen	lebt über 2 Jahre
H.W.m. *11.11.76	1J.10M.	HB	Hemihepat-ektomie re.	Op + Ch(VCR, End, 5-FU)	lebt bis dato 2 J. 10M.
U.E.w. *28.9.63	16 J.	HC	1. Probelap. 2.Hemihepat-ektomie li.+ Entferng. v. Metast. Abd.	Ch (Adribl. Cisplatin) + Op + Ch (idem + VM 26)	11 M.post 1.Op Exit. (Metast. Oment.maj. Pankreas-k.)

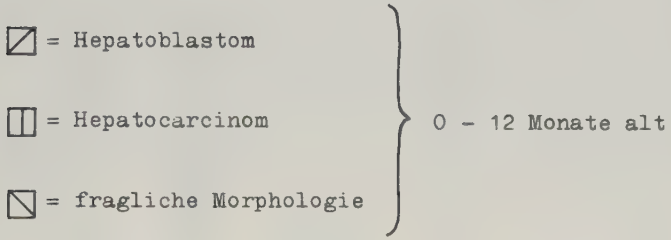
4. Auswertbare Lebertumoren aus der Literatur

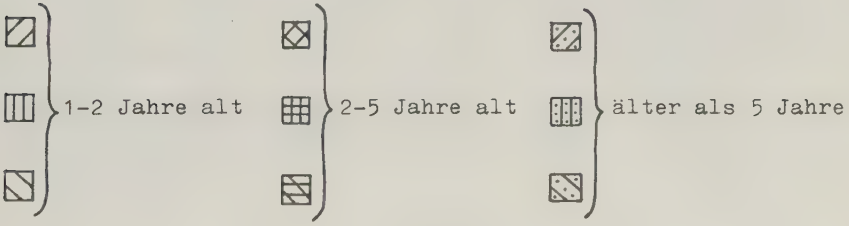
Tab. 3:

Hepatoblastome (HB): n = 233, davon 63 Pat. mit Metastasen
Hepatocarcinome (HC):n = 51, davon 14 Pat. mit Metastasen
histolog. ungeklärte Fälle (O):n = 36, davon 6 Pat. mit Metastasen

III. Ergebnisse

Erklärung zu den graphischen Darstellungen der gesammelten Fälle:





Abkürzungen: M = Monat
J = Jahr
> = länger als

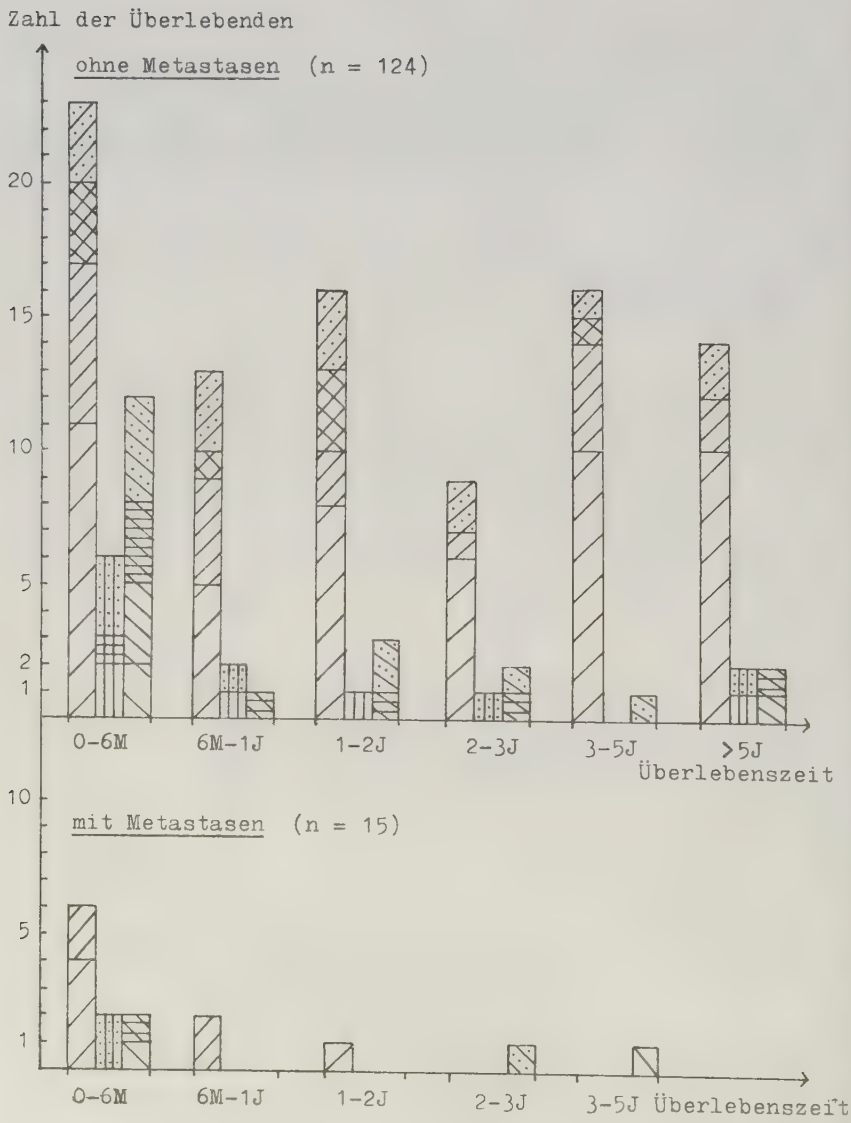


Abb. 1: Überlebenszeiten von Patienten, die nur operiert wurden

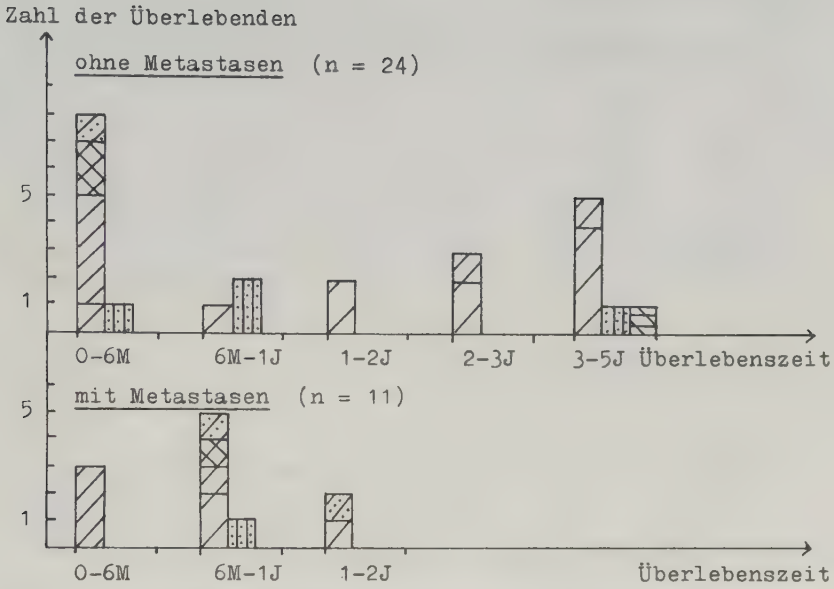


Abb. 2: Überlebenszeiten von Patienten, die operiert und adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden

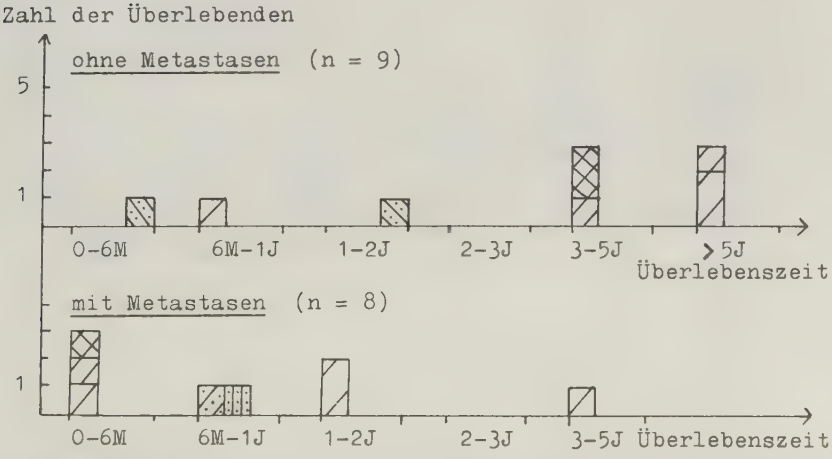


Abb. 3: Überlebenszeiten von Patienten, die operativ, chemotherapeutisch und durch Bestrahlung behandelt wurden

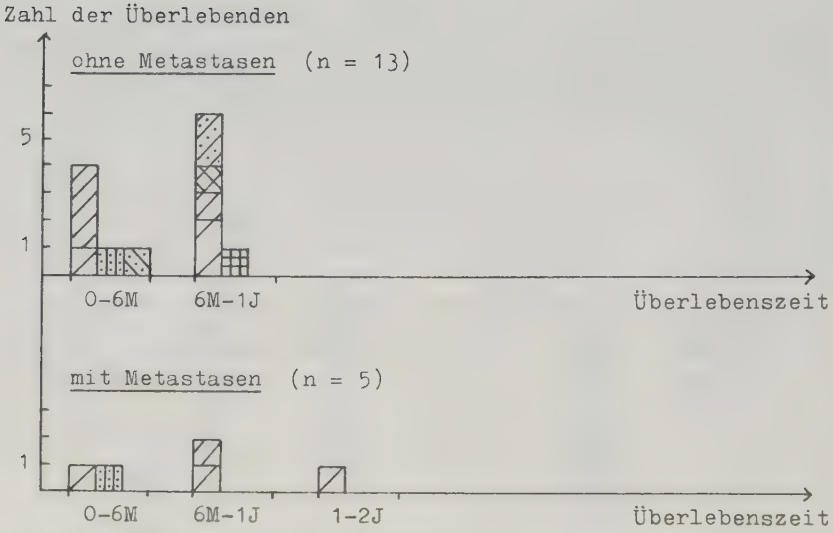


Abb. 4: Überlebenszeiten von Patienten, die nur einer Chemotherapie und Bestrahlung zugeführt wurden

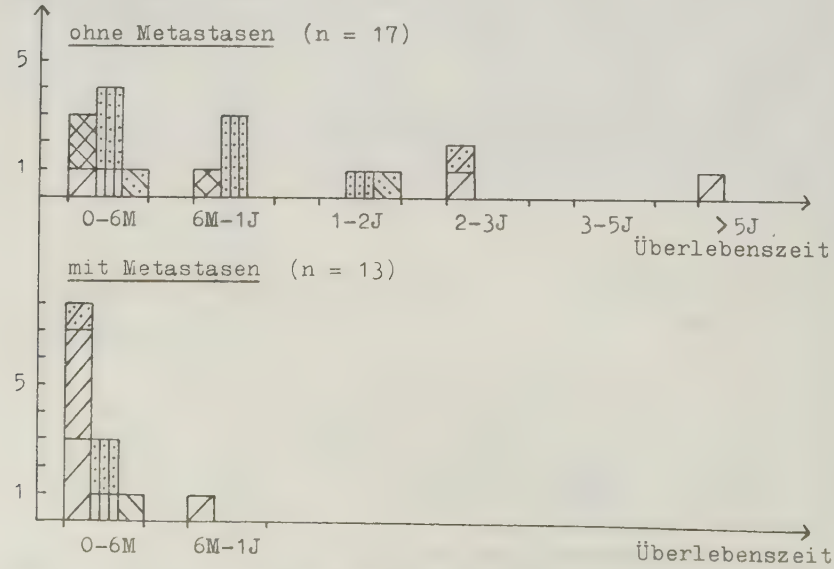


Abb. 5: Überlebenszeiten von Patienten, die nur chemotherapeutisch behandelt wurden

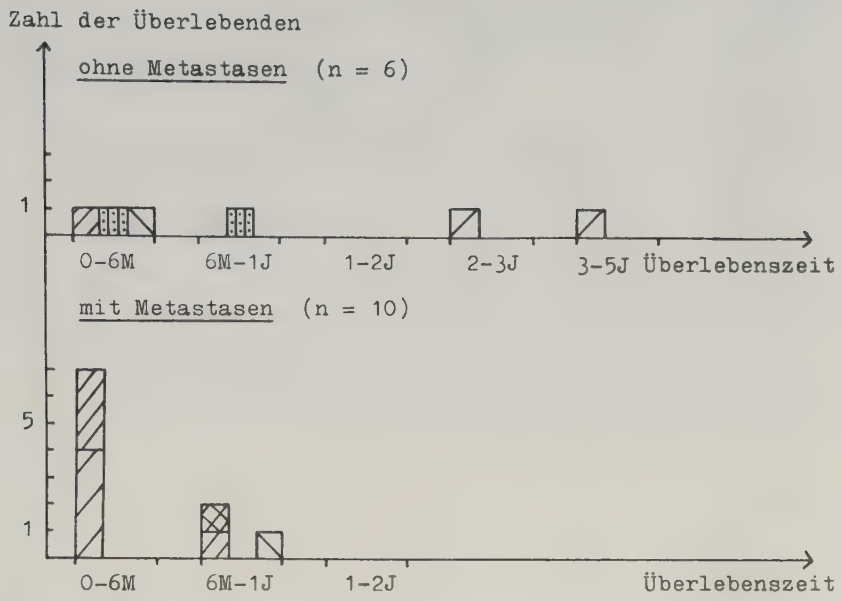


Abb. 6: Überlebenszeiten von Patienten, die nur bestrahlt wurden

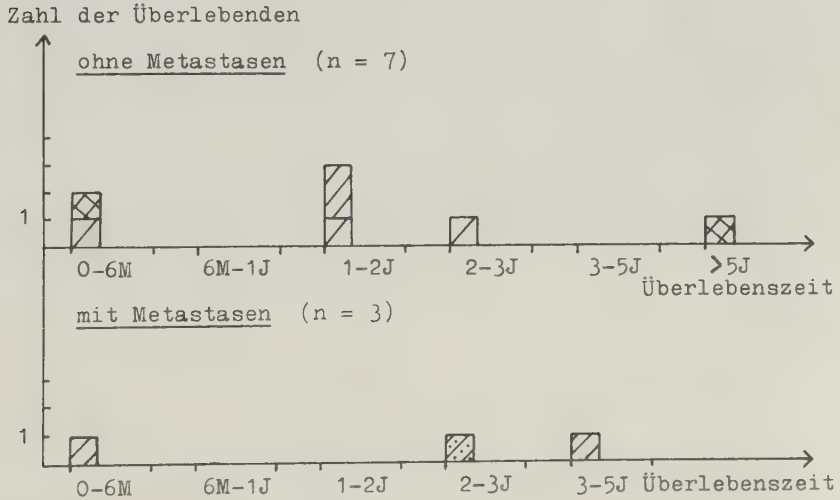


Abb. 7: Überlebenszeiten von Patienten, die nur operiert und bestrahlt wurden

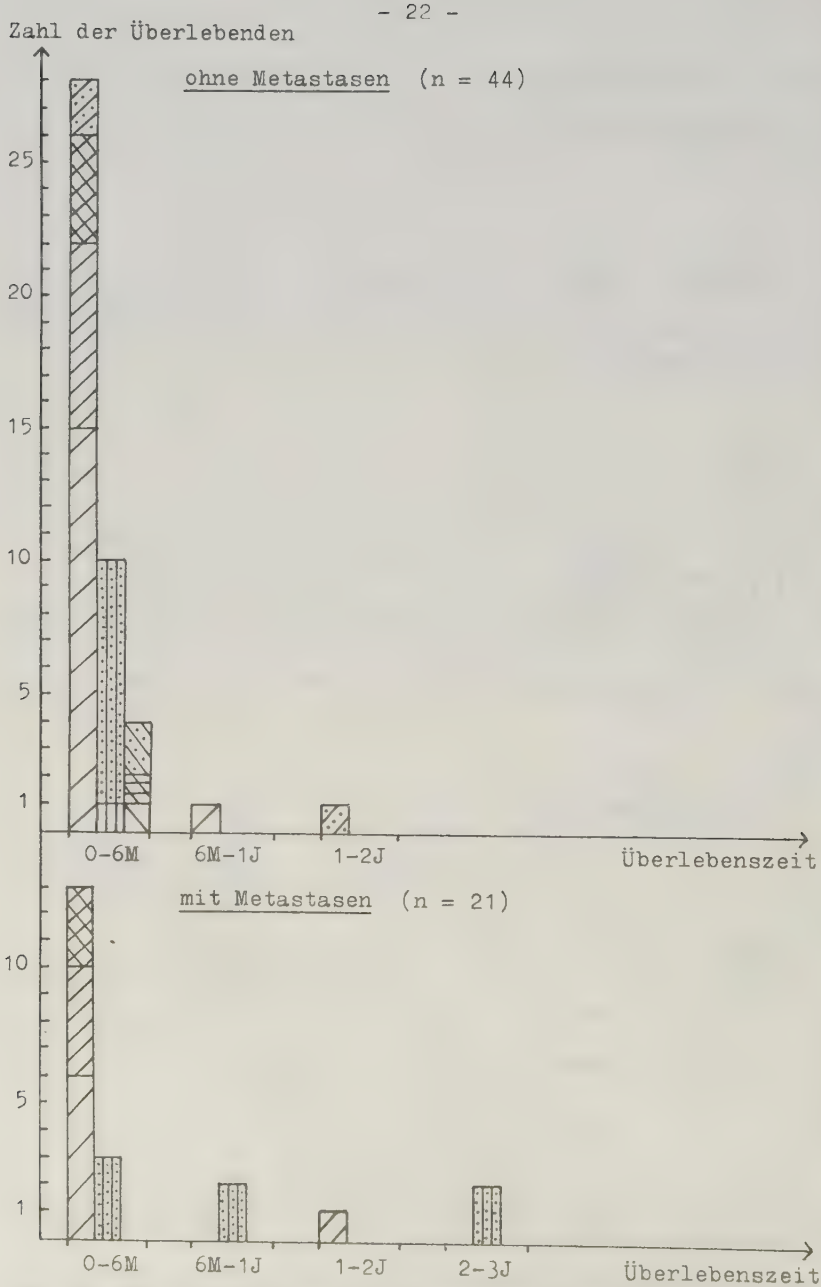


Abb. 8: Überlebenszeiten von Patienten, die nicht therapiert wurden

IV. Diskussion

1. Schwierigkeiten einer exakten Auswertung

1.1. Unvollständigkeit der Angaben

Häufig erfolgt in der Literatur nur eine unzureichende Darlegung therapeutischer Maßnahmen und der Verlaufskontrolle der Patienten.
Für künftige Arbeiten sollten genauere Angaben über die Therapie postuliert werden, die einen Vergleich ermöglichen.

1.2. Probleme der Klassifizierung

Viele Autoren lassen eine adäquate pathologische Klassifizierung vermissen, so daß ich in einer gesonderten Rubrik die Lebertumoren zusammenfassen mußte, die sich aufgrund der in der Literatur gemachten Angaben weder dem Hepatoblastom noch dem Hepatocarcinom eindeutig zuordnen lassen. In dieser Rubrik entfällt zwangsläufig die Bedeutung einer unterschiedlichen Prognose beider Gruppen.

1.3. Stadieneinteilung

Neben einer einheitlichen Klassifizierung wird auch eine Vergleichsbasis für entsprechende Stadien erforderlich. Hierum bemühen sich zwei Konzepte:

1.3.1. International Symposium on Hepatocellular Carcinoma - Kampala, Uganda (July 1971) (157)

a.) Einteilung nach funktionellen Gesichtspunkten:

I. Gut (diesbezüglich keine weiteren Ausführungen im Kontext), kein klinischer oder labormäßiger Hinweis auf Leberdysfunktion.
Keine körperlich bedingten Zeichen, die der

Lebererkrankung zuzuschreiben wären.

II. Mäßig, leichte Leberdysfunktion,
leichter, nicht blutiger Ascites,
leichte Kachexie.

III. Schlecht, ausgeprägter Pfortaderhochdruck,
praller und/oder blutiger Ascites,
Ösophagusvaricen,
Leberversagen (vorhanden oder drohend).

b.) Einteilung nach anatomischen Gesichtspunkten:
A. ein Lappen befallen
B. beide Lappen befallen
C. Metastasen

c.) Einteilung nach dem Ausmaß des Leberumbaues:
Zirrhose vorhanden (+)
Zirrhose fehlend (-)
Zirrhose ungewiß (?)

Der Berücksichtigung der Funktionsproben mißt Prof. Dr. P. Schweizer keine sehr große Bedeutung bei, weil sie allgemein erst zu einem späteren Zeitpunkt evident werden, das heißt, wenn bereits 90 % des Lebergewebes betroffen sind. Dagegen halten wir Angaben über Ascites, Ösopha gusvaricen, Pfortaderhochdruck für sinnvoll, weil sie von prognostischer Bedeutung sind für den Patienten. In diesem Zusammenhang muß berücksichtigt werden, daß sich die vorgeschlagene Einteilung auf Leberkrebs im allgemeinen bezieht und nicht speziell auf kindliche Lebertumoren abhebt.

1.3.2. HOLTON-Schema (1975) (65)

Diese Einteilung gilt nun speziell für Hepatoblastome:

I. Einseitiger Lappenbefall mit Tumorausdehnung
kleiner als 6 cm im Durchmesser
resezierbar

II. Einseitiger Lappenbefall mit Tumorausdehnung
mehr als 6 cm im Durchmesser

A. Rand frei
B. Rand mit befallen
C. Multiloculärer Befall, aber beschränkt auf einen Lappen

III. Beidseitiger Lappenbefall

IV. Metastasen
A. Direkter Übergang auf benachbarte Bauchorgane
B. Fernmetastasierung ("distant spread")

Eine adäquate Stadieneinteilung wäre nicht nur ratsam für vergleichende Studien, sondern auch als mögliche Ausgangsbasis für bestimmte Therapieschemata, wie sie HOLTON (65) aufzeigt, wünschenswert.

1.4. Frage der Metastasierung

Ein weiteres Problem der Auswertung resultiert aus der Dunkelziffer bezüglich tatsächlicher Metastasierung, da nicht alle Fälle autopsiert werden.

1.5. Frage der definitiven Überlebensdauer

Eine prognostische Aussage bei den zum Zeitpunkt der Darstellung noch Lebenden wird eingeschränkt, da ihre endgültige Überlebensdauer unklar ist, denn die Angaben in der Publikation liegen Jahre vor dieser Zusammenstellung.

1.6. Erfahrungen bei Erwachsenen

Manche Erfahrungen, die bei Erwachsenen gesammelt wurden, sind nicht uneingeschränkt auf Kinder übertragbar, beispielsweise wegen histologischer Differenzen und prognostischer Unterschiede bei entsprechender Therapie.
Nach LANDBECK (89) gilt für Tumoren im Kindesalter, besonders für embryonale Geschwülste eine deutlich verbesserte Überlebensrate gegenüber der bei Erwachsenen.
OKUMURA (121) gibt an, daß beim Hepatocarcinom im Er-

wachsenenalter die Operationsergebnisse schlechter sind als bei Kindern. Eine ähnliche Feststellung trifft TSUNODA (155). OBE (118) erklärt die stärkere Wirksamkeit der betreffenden Therapie gegen den Leberkrebs im Kindesalter mit dem vorwiegenden Fehlen einer zusätzlichen Leberzirrhose, wie sie häufig bei Erwachsenen der Entstehung des primären Leberkrebses zugrunde liegt. Auch HECKER (59) beschreibt eine generell bessere Ansprechbarkeit der kindlichen Malignome auf Strahlentherapie und Zytostatika. Im Gegensatz zu Erwachsenen handelt es sich um feingeweblich wenig differenzierte, biologisch rasch proliferierende Geschwülste. WATANABE (160) spricht von der Eigentümlichkeit der Leberkrebse bei Kindern, so wie dies auch auf dem "Internationalen Symposium über Primäre Lebertumoren" in Titisee (11) betont wurde.

2. Entwicklung therapeutischer Konzepte bei Wilms-Tumoren (Parallelen zwischen Lebertumoren und Wilms-Tumoren)

Vor der Darstellung der Ergebnisse in der Diskussion gehe ich auf die Entwicklung bei Wilms-Tumoren ein, aus der sich eventuell Parallelen ziehen lassen, zu Lebertumoren im Kindesalter.

Das Nephroblastom ist eine maligne embryonale Mischgeschwulst der Nieren (ca. 5 % der malignen Erkrankungen im Kindesalter). Es metastasiert vorwiegend in die Lungen, seltener in Leber, Lymphknoten oder Skelettsystem (89). Bis vor zwei Jahrzehnten bestand die Therapie nur in der Operation und Bestrahlung. Laufende Verbesserungen dieser beiden therapeutischen Möglichkeiten hatten zu abnehmender Mortalität geführt. In letzter Zeit kamen als dritte Möglichkeit zu den Behandlungsprinzipien die Zytostatika hinzu, von deren günstigem Einfluß auf die Prognose laufend überzeugende Beweise publiziert werden (132, 68, 130).

Im Jahre 1956 findet sich der erste Bericht der Anwendung von Aktinomycin D (166), wogegen LANDBECK (89) angibt, daß es von FARBER 1960 erstmals appliziert wurde.
Seitdem häufen sich die Berichte über positive Erfahrungen mit Aktinomycin D beim Wilms-Tumor (4, 12, 39, 53, 59, 75, 85, 89, 109, 130, 153, 154, 155, 136, 162).
Zur Behandlung des Nephroblastoms (89) hat sich folgendes Therapiekonzept durchgesetzt: Radikale Operation unter zytostatischem Schutz (Aktinomycin D), Nachbestrahlung und zytostatische Nachbehandlung. Die Kombination von Bestrahlung und gleichzeitiger zytostatischer Behandlung verbessert die Gesamtprognose. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate post operationem liegt zwischen 60 und 70 %, während sie ohne Chemotherapie nur 25 - 30 % beträgt (89).
Aktinomycin D erwies sich als das Mittel der ersten Wahl bei Wilms-Tumoren (89, 132).
SIROLA (144) beschreibt, daß bis 1962 die Zytostatika (Cyclophosphamid) nur in seltenen, für aussichtslos gehaltenen Fällen verabreicht worden waren. Seit 1963 erhielten in dieser Klinik fast alle wegen eines Wilms-Tumors operierten Patienten neben der postoperativen Bestrahlung auch Zytostatika, und zwar als routinemäßiges Medikament das Aktinomycin D. Bemerkenswert ist, daß die Bedeutung des Alters der Patienten mit Wilms-Tumoren darin besteht, daß die Prognose der über zwei Jahre alten Kinder deutlich schlechter war als die der jüngeren.
Als Mittel zweiter Wahl gelten Vincristin und Endoxan (4, 12, 53, 59, 75, 85, 89, 109, 130, 136, 154).
WANG (159) erzielte bei Wilms-Tumoren beste Ergebnisse mit Adriamycin (in 68 % der Fälle).
Allgemeine Ansprechbarkeit auf Chemotherapie erwähnen GANS (44), HEGEMANN (60) und GERHARD (46).
Bemerkenswert ist die Wirkung der Zytostatika bei Metastasen, das heißt, daß sich auch hier eine bessere Überlebensrate erzielen läßt (85). Bei KOMP (85) waren bei

über zwei Jahre alten Kindern mit Wilms-Tumor-Metastasen noch 5 Jahre post diagnosem mehr als 40 % am Leben.
Bei Lebermetastasen erwähnt TAYLOR (153) unmittelbar postoperativ akute toxische Reaktionen durch Bestrahlung und Applikation von Aktinomycin D. Er empfiehlt daher, vier bis sechs Wochen nach der Leberresektion zu warten, bis deren signifikante Regeneration offensichtlich wird.
Im Jahre 1971 schreibt MC MAHON: "Es sollte möglich sein, eine dramatische Verbesserung in der Überlebensrate von Kindern mit Hepatoblastom zu erzielen, wenn wir ähnlich vorgehen wie beim Wilms-Tumor".
Bevor ich diese These anhand der vorliegenden Fallstudien auf ihre Relevanz hin überprüfe, gebe ich einen kurzen Abriß über die historische Entwicklung in der Applikation von Zytostatika.

3. Erfahrungen mit Zytostatika

Bereits 1947 wurden die Antimetaboliten eingeführt, nachdem FARBER beobachtete, daß die Applikation von Folsäure an Kinder mit akuter Leukämie das Wachstum von Leukämiezellen zu beschleunigen schien. Folsäureantagonisten wie Methotrexat erwiesen sich daher als durchaus wirksam in der Behandlung der akuten kindlichen Leukämie.
Das erste Antibiotikum Aktinomycin D wurde 1954 aus Streptomycin-Kulturen isoliert und führte zur Rückbildung von Rhabdomyosarkomen und Wilms-Tumoren (64).
Cyclophosphamid (Endoxan) wurde 1957 von ARNOLD, BOURSCAUX und BROCK synthetisiert (75).
Vincristin wurde zuerst 1961 einem Menschen verabreicht, dessen Lymphosarkom dadurch eine gewisse Schrumpfung erfuhr (4). Im Jahre 1961 schreibt CLATWORTHY (21), daß noch kein wirkungsvolles Zytostatikum für kindliche Hepatome zur Verfügung stehe. Er berichtet von einem 5 Monate alten Kind mit inoperablem, strahlenresistenten Hepato-

blastom, das mit 5-Fluorouracil behandelt wurde, ohne irgend eine definitive Abnahme der Tumormasse zu erreichen. In drei weiteren Fällen erwies sich die Gabe von Aktinomycin D in Kombination mit Strahlentherapie als wirkungslos.
1963 sind nach NEIMANN (113) nur wenige, chemotherapeutisch behandelte Fälle bekannt.
1965 findet sich bei BURDETTE (18) die Aussage, daß die Chemotherapie bisher sowohl systemisch als auch bei Leberperfusion und Leberinfusion zusätzlich zur Operation zweifelhaft sei.
1966 berichtet FISH (40) von 4 Patienten mit primärem Lebercarcinom, bei denen sich Methotrexat als ineffektiv erwies, bei einem weiteren Fall versagte die Therapie mit Aktinomycin D. Im selben Jahr teilt NELSON (114) die Erfahrung mit, daß die durchschnittliche Überlebensdauer bei chemotherapeutisch behandelten Patienten mit primärem Leberkrebs (n = 21) sich nur um 0,3 Monate verlängern ließ im Gegensatz zu den nicht Behandelten (von 6,0 auf 6,3 Monate, wobei die Mehrzahl der Patienten Erwachsene waren).
1967 finden sich bei ISHAK (72) enttäuschende Ergebnisse mit Chemotherapie bei Hepatoblastomen.
1968 schreibt TAGUCHI (150) den Zytostatika nur geringe Wirkungen zu im Kampf gegen den primären Leberkrebs im Säuglings- und Kindesalter.
GRASER (49) hält eine intensive Behandlung mit Zytostatika ebenso wie eine massive Strahlentherapie der Leber für problematisch. Seinen Angaben zufolge erliegen die betroffenen Kinder in der Mehrzahl ohne Frühoperation der Krankheit innerhalb von 6 Monaten nach der Manifestation des Hepatoms (ungeachtet aller therapeutischen Bemühungen).
Ebenfalls 1968 berichtet HOUSTEK (67) von einem kindlichen Hepatocarcinom, das sich trotz Gabe von Cyclophos-

phamid und Prednison vergrößerte.
Der Tenor einer Ineffektivität der bis dahin bekannten Chemotherapeutika bei Hepatomen im Kindesalter hält auch noch 1969 an bei RUTTEN (Erfahrung mit Methotrexat, 135), FRAUMENI (Erfahrung mit BCNU, 5-Fluorouracil, Aktinomycin D und Cyclophosphamid bei Hepatoblastom, 43), RICKHAM (Erfahrung mit Chlormethin, Aktinomycin D, Cyclophosphamid und Vincristin, 133), GERHARD (46) und HELBIG (61), der deshalb für eine radikale Operation plädiert. Letzterer führt Argumente an gegen radiologische Behandlung (fibröse Umwandlung der intakten Restleber, Beispiel eines 12 Monate alten Säuglings mit hochgradiger Leberfibrose als Bestrahlungsfolge) und gegen die Anwendung von Zytostatika (zum Beispiel Endoxan wird erst durch die Umwandlung in der Leber wirksam, was für die Restleber eine zu große Belastung darstellen kann).
Von einer Wirkungslosigkeit der Chemotherapeutika sprechen weiterhin zahlreiche Autoren. Dazu gehören:
1970: PURVES gibt an, daß Endoxan beim Hepatocarcinom zwar einen vorübergehenden Abfall des Alpha-Fetoproteins bewirkte, aber keinen klinischen Effekt zeigte (128).
LIN (93) trifft folgende Feststellung: "Der Nutzen der Chemotherapie der Tumoren kann nur die Erwartung aufkommen lassen, daß er von zeitlich begrenzter Dauer ist und das Leben der Patienten nicht um einen augenfälligen Betrag verlängert werden kann. Daher sind weitere Bemühungen auf der Suche nach effektiveren Medikamenten, Dosierungs-Schemata und Applikationsweisen wünschenswert ... Chemotherapie und Leberarterien- oder Pfortaderunterbindung bieten zur Zeit wenig im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Patienten". Derselbe Autor kam aufgrund seiner Beobachtungen am National Taiwan University Hospital (81 Patienten mit Leberzell-Carcinom, davon 70 Erwachsene und 11 Kinder im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren) zu folgendem Ergebnis:

Intravenöse Applikation eines zytostatisch wirksamen Medikamentes, das 5-Fluorouracil, Thio-TEPA oder Mitomycin C enthält, bewirkt im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe weder eine signifikante Remission noch eine Lebensverlängerung. Erfolgt dieselbe Behandlung intraarteriell (über die Arteria hepatica), so kommt es zu einer objektiven Tumorregression in über 39,5 % der Fälle und zu einer Lebensverlängerung. Allerdings ist diese Lebensverlängerung nicht signifikant, und nach LIN bleibt damit die Lobektomie der Leber die erfolgversprechendste Maßnahme bei der Behandlung des primären Lebercarcinoms.
Bei weiteren Veröffentlichungen im Jahre 1970 schneidet die Chemotherapie und Bestrahlung schlecht ab: NIKAIDOH (115, ohne Therapie oder Biopsie, mit Chemotherapie oder Bestrahlung waren die Ergebnisse gleich schlecht), FOSTER (41), RAMIREZ (129, Erfahrungen mit 5-Fluorouracil, Thio-TEPA, Vincristin, 5-Fluorodeoxyuridine oder Melphalan).
1971 äußert sich CURUTCHET (24) entmutigt über die Applikation von 5-Fluorouracil und Methotrexat (bei 2 Patienten hielt die objektive Tumorantwort nach antimetabolischer Infusionstherapie nur 3 bis 4 Monate an, bei 2 anderen war keine Ansprechbarkeit feststellbar). Er erwartet eindrucksvolle Erfolge von der Verbesserung der verwandten Wirkstoffe. MACMAHON (98) leitet von seiner Überzeugung einer Wirkungslosigkeit der Chemotherapeutika beim Hepatoblastom eine Unterlassung ihrer Anwendung ab. Auch in den Beiträgen von 1972 ändert sich wenig, das heißt, daß weiterhin eine spezifische Chemotherapie für das Hepatom fehlt (14, 62, 85).
ASSI (5) berichtet 1973 von nur vorübergehenden Ergebnissen mit 5-Fluorouracil und Aktinomycin D. Bei zwei Hepatoblastomen erwies sich 5-Fluorouracil als wirkungslos.
HASEGAWA (55, 56) führt die Wirkungslosigkeit von

Vincristin, Endoxan und Aktinomycin D zurück auf den histologischen Befund, der außergewöhnlich große Osteoid- und Knorpelanteile neben den wenig differenzierten Carcinomzellen zeigte.
1974 berichtet CLATWORTHY (22) von der Ineffektivität des 5-Fluorouracil bei einem inoperablen, strahlenresistenten Hepatoblastom, wo auch Aktinomycin D in Kombination mit Bestrahlung keine Besserung brachte. Auch OKABE (120) konnte in seiner Veröffentlichung desselben Jahres bei 3 seiner Fälle keine Ansprechbarkeit auf Chemotherapie verzeichnen (Hepatoblastom und Hepatocarcinom).
Weitere derartige negative Ergebnisse finden sich bei BENJAMIN (9), SARTORELLI (136) und EIN (32, 5-Fluorouracil intraarteriell ohne sichtbaren Effekt; ein anderes Kind entwickelte nach 5 Jahren Lungenmetastasen und starb trotz Chemotherapie innerhalb von 2 Monaten; bemerkenswerterweise wurde bei der Autopsie kein Tumor im Abdomen gefunden). Die bisher dargestellte, fast hoffnungslose Prognose für Kinder mit primärem Leberkrebs scheint sich nach SINNIAH (142) zu wandeln mit der Entwicklung verbesserter Techniken der Chirurgie und neuer Behandlungs-Schemata des Einsatzes von Chemotherapeutika (die letzten 5 - 6 Jahre). In seinem Bericht findet sich ein Fall, der primär inoperabel war und dann mit 3 000 rad bestrahlt und mit Vincristin und Mitomycin C behandelt wurde. Auf diese Weise wurde die Voraussetzung für eine Operation geschaffen. Postoperativ erhielt dieses Kind wiederum Vincristin und Mitomycin C und war 41 Monate postoperativ wohlauf (Fall Nr. 5). Ein weiteres Kind mit Hepatoblastom erhielt präoperativ Vincristin und Mitomycin C und postoperativ Mitomycin C, NHZ, Cyclophosphamid 2 Jahre lang. Es war noch 30 Monate postoperativ beschwerdefrei (Fall Nr. 11). Fall Nr. 13 erhielt präoperativ 1 600 rad und Mitomycin C, postoperativ 900 rad und Mitomycin C und war noch 54 Monate postoperativ wohlauf. Die Studie von SINNIAH (142)

spricht für die Wirksamkeit von Vincristin und Mitomycin C beim Hepatoblastom.
Noch 1975 stellt HASEGAWA (58) fest, daß es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige gegen den Leberkrebs wirksame Mittel gebe.
Die Suche nach neuen Zytostatika geht unvermindert weiter: Nach HIGGINS (64) werden jährlich ungefähr 20 000 verschiedene Chemikalien und Naturprodukte vom National Cancer Institute getestet.

4. Wirkungsweise der Zytostatika

Zytostatika verhindern eine geordnete Vermehrung von Zellen (70). Unter diesem Aspekt lassen sie sich in verschiedene Wirkgruppen einteilen (89 und Tabelle der Univ. Kinderklinik Tübingen):

4.1. Alkylierende Substanzen (Stickstofflost-Präparate)

Sie enthalten positiv geladene Radikale, die mit Aminogruppen von Eiweißmolekülen der Kernsubstanz (DNS) reagieren (Alkylierung). Dadurch werden die Moleküle in kleine Ketten gespalten und funktionell unwirksam. Zum Beispiel: Endoxan (Cyclophosphamid) wird nach BROCK (17) in der Leber aktiviert; Myleran (Busulfan); Leukeran (Chlorambucil).

4.2. Antimetaboliten

Sie imitieren natürliche Stoffwechselprodukte, ohne deren biologische Wirksamkeit zu besitzen. Die in der zytostatischen Behandlung wirksamsten Antimetaboliten sind: Purinanaloge: 6-Mercaptopurin (Purinäthol), Pyrimidinanaloge: 5-Fluorouracil (Interferenz mit der Biosynthese des Pyrimidin nach HIGGINS (64); Hemmung der DNS-Thymin-Synthese nach WOLBERG (165), Cytosin-Arabinosid, Fol-

säureantagonisten: Amethopterin (Methotrexat), Dichloromethotrexat (ist von besonderem Interesse für die Lebercarcinombehandlung: es wird von den normalen Leberzellen schnell in einen inaktiven Metaboliten umgewandelt. Gewisse undifferenzierte Rattenlebertumoren waren nicht in der Lage, das Medikament zu entgiften. Dichloromethotrexat wird in der Leber in größerem Ausmaß konzentriert als Methotrexat; nach VOGEL (158)).

4.3. Pflanzliche Alkaloide

Sie sollen den Einbau von Uridin in die RNS blockieren. Es handelt sich um Mitosegifte, die in der Anaphase (zum Beispiel Colchizin) oder in der Metaphase (zum Beispiel die Vincaalkaloide) eingreifen und die Zellteilung verhindern: beispielsweise Vincristin (Oncovin) (4), dessen primäre Ausscheidung in der Leber erfolgt (90); Velbe (Vinblastin-Sulfat = Vincaleukoblastin).

4.4. Antibiotika

Selektive Inhibition der messenger-RNS
Aktinomycin D
Mitomycin C
Daunomycin
Adriamycin = Doxorubicin (Interferenz mit der DNS-Synthese nach PRATT (126))

4.5. Enzympräparate

L-Asparaginase: sie bewirkt durch den Abbau der für die Synthese mancher Tumorzellen wichtigen Asparaginsäure eine Verminderung dieser Aminosäure und damit eine Verminderung der Bildung von Tumorzellen.

4.6. Methylhydrazin und andere Mittel

Sie besitzen eine nicht näher definierte zytotoxische Wirkung.

5. Nebenwirkungen der Zytostatika

Wie bei jedem Medikament sind die unerwünschten Effekte auch besonders der Zytostatika in therapeutische Überlegungen einzubeziehen. Ihre mangelnde Spezifität (normale Körper- und Tumorzellen gleichermaßen betroffen) verhindert eine ausreichend hohe Dosierung und damit die radikale Vernichtung der Tumorzellen, die mehr oder weniger schnell gegen die zytostatische Therapie resistent werden (Schädigung besonders schnell proliferierender Gewebe: Knochenmark, Keimepithel, Schleimhäute, vor allem des Dünndarms).
Außerdem zeigen sie eine geringe therapeutische Breite zwischen erwünschter Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung (70). Die Angaben über die Nebenwirkungen verschiedener Zytostatika fasse ich in einer Tabelle zusammen (Universitätskinderklinik Tübingen, 6,.7, 39, 54, 57, 59, 63, 64, 65, 72, 89, 97, 75, 126, 139, 152, 154, 155, 158).

Zusammenstellung der aufgeführten Zytostatika und Erklärung der dabei verwendeten Abkürzungen (Tabelle auf Seite 37):

CPA	=	Cyclophosphamid
MTX	=	Methotrexat
5-FU	=	5-Fluorouracil
VCR	=	Vincristin
AMD	=	Aktinomycin D
MMC	=	Mitomycin C
		Chlorambucil
		Adriamycin
		Daunomycin
		Methylhydrazin
		Velbe
		Dichloro-Methotrexat

Tab. 4: Nebenwirkungen verschiedener Zytostatika

Nebenwirkungen:	CPA	MTX	5-FU	VCR	AMD	MMC	Chlor ambu- cil	Adria mycin	Dauno mycin	Meth. hydra zin	Vel- be	Di- chlor MTX	allg. Chem. Ther.
hämatologisch	+	+	+	+	+	+	+	+					+
Erythropenie				+	+	+		+					+
Thrombopenie	+		+	+	+	+		+			+	+	+
Leukopenie	+	+	+	+	+	+		+			+	+	+
gastrointestinal	+	+	+	+	+	+	+	+					
Übelkeit	+	+			+			+					+
Inappetenz													+
Erbrechen	+	+	+	+	+			+			+		+
neuromuskulär				+									
Reflexdämpfung				+									
Neurotoxizität			+	+									
Alopezie	+	+	+	+	+			+			+		
Diarrhoe												+	
Stomatitis (Ösophagitis)		+	+		+						+	+	
Enterocolitis			+		+								
Schleimhautulcera, oral (Darm)	+		+	+	+			+					(+)
Bauchschmerzen				+									
Obstipation				+									
Gewichtsverlust								+					
Exanthem (Urticaria)					+			(+)					
Allerg. Reakt. an Injekt.Stellen								+					
Nekrose nach paravenös. Injekt.				+	+	+		+			+		
Fieber				+	+							+	
Intraabdom. Hämorrhagie													
Lebertoxizität (-nekrose)	+	+											
Hämaturie (hämorrhag. Cystitis)	+												
EKG-Veränderungen								+	+				
Wundheilungsstörungen										+			+
Hämolyse													+
Immunsuppressive Wirkung											+		
Allgemeine Toxizität			+	+									

6. Erwünschte Wirkungen der Zytostatika (positive Effekte der Chemotherapie)

KÖTTGEN, 1961 (84): Bei Hepatoblastom mit Endoxan anfänglich ganz erstaunlicher zytostatischer Effekt, d.h. der palpable Tumor verkleinert sich bereits innerhalb weniger Tage, und das Allgemeinbefinden des Patienten wird sehr günstig beeinflußt (Schmerzen, die vorher kaum durch Analgetika zu bekämpfen waren, schwinden, Stimmungslage und Appetit bessern sich, das Kind lebt offensichtlich wieder auf). Im Vergleich zu anderen Zytostatika überrascht die gute Verträglichkeit der Injektionen (weder Übelkeit und Erbrechen noch unangenehme Sensationen an den Injektionsstellen). Diese gute Verträglichkeit ist besonders erstaunlich, wenn man bedenkt, zu welch großen Gewebseinschmelzungen es bereits in den ersten Tagen kommt. Um so bedauerlicher ist es, wenn nach Beendigung der Behandlung, entsprechend den bisher beim Erwachsenen empfohlenen Dosen, so schnell Rückfälle auftreten. Sie scheinen auch durch orale Gaben von 100 mg/die nicht aufgehalten zu werden. "Es wird noch eingehender Studien über die zweckmäßigste Anwendung und Dosierung bedürfen, um über die bisher zeitlich begrenzten Erfolge hinauszukommen. Es besteht kein Zweifel, daß auch nach völligem Verschwinden der Tumoren die Therapie länger fortgesetzt werden müßte, um den Erfolg stärker zu stabilisieren" (84).

HEGEMANN, 1965 (60): Generalisiert wirkende Chemotherapeutika sind bei unzureichenden lokalen Maßnahmen indiziert (beispielsweise Bedeutung der Chemotherapie für Wilms-Tumoren).

ROCHLIN, 1966 (134): Bei 36 % von primären und sekundären Lebertumoren zeigt sich Ansprechbarkeit auf verschiedene Chemotherapeutika (intraarterielle Infusion von Zytostatika).

JAMES, 1966 (76): Behandlung eines ein Jahr alten Kindes mit Leberzellcarcinom durch Vincristin und Aktinomycin D

führte zur Reduktion des Primärtumors und der Regression von Lungen- und Knochenmark-Metastasen (additiver zytostatischer Effekt ohne additive ernsthafte Toxizität). Leider war 4 Monate später ein weiteres Tumorwachstum zu verzeichnen.

BROCK, 1967 (17): Selektive Anti-Tumor-Aktivität von Cytoxan, relativ gute Verträglichkeit. "Cytoxan scheint vom pharmakologischen Standpunkt aus ein gewisses Optimum erreicht zu haben". Gewisse Vorteile von Cytoxan in der Therapie inoperabler Tumoren und Rezidivprophylaxe wegen seines ausgedehnteren Sicherheitsbereichs und relativ guter Verträglichkeit.

SELAWRY, 1968 (139): Durch Vincristin komplette Remission eines Hepatoblastoms (zitiert bei HASEGAWA).

"Vincristin induziert Tumorregression bei einem breiten Spektrum solider kindlicher Tumoren ... zwar schnell eintretendes, aber nur kurzzeitiges Ansprechen der Tumoren".

SINNIAH, 1974 (142): Verbesserung der Prognose für Kinder mit primärem Leberkrebs durch Chemotherapie (vergl. früheres Zitat).

LANDBECK, 1969 (89): Für Tumoren im Kindesalter gilt eine deutlich verbesserte Überlebensrate besonders embryonaler Geschwülste, Besserung des Allgemeinbefindens und der Schmerzbekämpfung bei disseminierten Tumorkrankheiten mit infauster Prognose.

PURVES, 1970 (128): Intraarteriell appliziertes Methotrexat führt zur Lebensverlängerung.

NIKAIDOH, 1970 (115): Einzig günstiger Effekt von Aktinomycin D bei einem Fall mit Lungenmetastasen: zeitweiliges Verschwinden der Metastasen.

HERMANN, 1970 (63): Besondere Bedeutung von Cytoxan in der Therapie von kindlichen Tumoren ... Positiver Effekt durch Vincristin und Endoxan (zitiert bei HASEGAWA).

Bei einem Kind mit Hepatoblastom durch Bestrahlung, Cytoxan und Operation positives Ergebnis. "Vincristin

besonders wirksam bei schnell wachsenden Tumoren im Kindesalter".
GEDDES, 1970 (45): Unter Zytostatika und Bestrahlung keine völligen Remissionen, selbst bei intraarterieller Applikation von Methotrexat bestenfalls Teilremission.
LASCARI, 1970 (90): "Mangels irgendwelcher effektiver Medikamente in der Behandlung von Hepatoblastomen schien Vincristin eine vernünftige Alternative wegen seiner Anti-Tumor-Aktivität bei mehreren kindlichen Tumoren zu sein. Außerdem wird es primär über die Leber ausgeschieden. Der gute Erfolg mit Zwei-Jahres-Überlebensdauer und Berichte von JAMES (76) und SELAWRY (139) rechtfertigen eine weitere Auswertung von Vincristin bei der Behandlung dieses Tumors".
CURUTCHET, 1971 (24): "Sowohl Radiotherapie als auch systemische Chemotherapie zeigten als Palliativmaßnahmen bis jetzt größeren Nutzen".
EL DOMEIRI, 1971 (33): Bei 137 Patienten mit Hepatoblastom und Hepatocarcinom waren 16 % Kinder. Unter dieser Gruppe wurden 11 Patienten mit Bestrahlung und Chemotherapie behandelt, die innerhalb eines Jahres ad exitum kamen; 13 Patienten erhielten systemische Chemotherapie und starben bereits innerhalb von 6 Monaten.
STAUFFER, 1973 (147): Endoxan und Vincristin führte in 2 Fällen zum Rückgang der Tumorgröße (allerdings starben beide Patienten innerhalb von 6 Monaten).
HASEGAWA, 1973 (55): In einem Fall führte "hepatic arterial cannulation infusion" mit Endoxan und Vincristin zum Tumorrückgang. Durch intraarterielle Applikation von Vincristin und Cyclophosphamid wurde ein primär inoperabler Tumor operabel.
KINAMI, 1972 (82): Besserung der subjektiven Beschwerden bei primärem und sekundärem Leberkrebs durch "one shot method" bzw. "continuous infusion" von 5-Fluorouracil bzw. Mitomycin C in die Arteria coeliaca in 76 %.

ASSI, 1973 (5): Durch 5-Fluorouracil und Vincristin leichte Volumenverringerung eines Hepatoblastoms; bei 1 900 R Telekobalt-Bestrahlung und 5-Fluorouracil mit Vincristin ebenfalls Volumenverringerung; bei Applikation von Vincristin Besserung von Lungenmetastasen; in einem weiteren Fall wurde durch postoperative Gabe von 5-Fluorouracil und Vincristin Alpha-Fetoprotein für mindestens 18 Monate negativ.

ISHIDA, 1974 (73): Intraarterielle Infusion von 5-Fluorouracil führte bei einem Fall mit Hepatoblastom zur Lebensverlängerung (4 Jahre 8 Monate postoperativ Auftreten von Metastasen, dann Exitus). Durch Bestrahlung erfolgt Wirkungsverstärkung von 5-Fluorouracil.

OKABE, 1974 (120): Gegen 23 in Japan berichtete Fälle mit Leberkrebs im Kindesalter war Chemo- und Radiotherapie wirksam (18 Hepatoblastome und 5 Hepatocarcinome).

PRATT, 1974 (126): Eine Studie an 35 Kindern mit malignen soliden Tumoren unter Verwendung von Adriamycin führte bei 17 zu einer Tumorregression; darunter war ein Hepatoblastom.

GUTJAHR, 1975 (50): Durch Endoxan kurzdauernde Remission bei einem Patienten mit Hepatocarcinom.

HOLTON, 1975 (65): Den Aussagen verschiedener Autoren zufolge zeigten Vincristin, 5-Fluorouracil, Methotrexat und Cyclophosphamid gelegentlich eine Wirkung. In dieser Studie gab es unter Verwendung zusätzlicher Kombinations-Chemotherapie nach Lobektomie der Leber 3 Langzeit-Überlebende.

FALKSON, 1975 (38): Wirksamkeit von Adriamycin bei Hepatocarcinom erwiesen. Gute Verträglichkeit des Medikamentes festgestellt. Intravenöse Gabe von 5-Fluorouracil hat bei Patienten in den USA und Europa Remissionen gezeigt, was bei der Bantu-Bevölkerung nicht beobachtet werden konnte. Wie aus den angeführten Schilderungen der zitierten Autoren zu entnehmen ist, scheint sich die Anwendung von

Zytostatika bei primären malignen Lebertumoren (Hepatoblastom und Hepatocarcinom) in manchen Fällen zu bewähren im Sinne einer Teil- oder Vollremission (insbesondere in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen) oder zumindest doch recht häufig die Überlebenszeit der betroffenen Patienten zu verlängern. Eine exakte Prognose ist anhand des dargestellten Zahlenmaterials generell nicht möglich, sie hängt jeweils vom Einzelfall ab. Es ist insbesondere zu berücksichtigen, daß viele Autoren nicht auf eine mögliche Toxizität der Zytostatika eingehen.
HOLTON, 1975 (65) verzeichnet bei Anwendung zusätzlicher Kombinations-Chemotherapie nach "major hepatic resection" ausdrücklich keine Toxizität. "Die Chemotherapie wurde gut vertragen; keine hämatologische oder gastrointestinale Toxizität wurde bemerkt mit Ausnahme von gelegentlicher Übelkeit und Erbrechen bei 3 Patienten".
An diese Aussage möchte ich nun die von mir anhand eines Literaturstudiums durchgeführten Fallstudien anschließen und die dabei erhaltenen Ergebnisse formulieren,
Es soll hier differenziert werden in Fälle ohne Metastasen (n = 244) und in Fälle mit Metastasen (n = 86).

7. Diskussion der Ergebnisse

Die durchgeführten Fallstudien beziehen sich auf die Beobachtungen und Mitteilungen verschiedener Kliniken, welche auf den Seiten 6 - 14 aufgeführt sind (Tab. 1). Eine Tabelle der aufgeschlüsselten Fälle findet sich im Anhang dieser Arbeit (Tab. 6).

7.1. Fazit der Fallstudien

a.) Fälle ohne nachgewiesene Metastasen (n = 244):
Von 244 Patienten blieben 44 (= 18,03 %) ohne Therapie.

Die Frage, weshalb hier keine therapeutischen Maßnahmen eingeleitet wurden, kann ich nicht beantworten. Meistens wurde eine Biopsie oder Laparatomie vorgenommen und dabei Inoperabilität - in einzelnen Fällen zusätzliche Zirrhose - festgestellt. Allgemein starben die Patienten innerhalb kurzer Zeit, da es sich offensichtlich um weit fortgeschrittene Tumorstadien handelte.
124 Patienten (= 50,82 %) wurden nur operativ angegangen. Dabei betrug die Mortalität innerhalb eines halben Jahres 40 von 124 Patienten (= 32,2 %).
Länger als 3 Jahre überlebten 35 von den angeführten 124 (= 28,2 %), darunter waren nur 2 Hepatocarcinome.
Von den 24 Fällen mit Operation und Chemotherapie starben 9 (= 37,5 %) innerhalb von 6 Monaten, 7 dagegen überlebten (= 29,2 %) mehr als 3 Jahre, darunter 1 Hepatocarcinom.
Bei nur 9 Fällen wurde die Operation mit Chemotherapie und Bestrahlung kombiniert. Hier starb ein Kind innerhalb eines halben Jahres, 6 dagegen überlebten länger als 3 Jahre.
Die Fälle mit alleiniger Chemotherapie und Bestrahlung (n = 13) kamen innerhalb eines Jahres alle ad exitum.
Von den nur der Chemotherapie unterzogenen Kindern starben 12 von 17 innerhalb eines Jahres. Erstaunlicherweise ist hier 1 Langzeitüberlebender mit Hepatoblastom zu verzeichnen (121).
(Anmerkung: Diese Feststellung widerspricht weitgehend den gemachten Angaben anderer Autoren, die bereits zuvor zitiert wurden).
Auch unter den 6 ausschließlich Bestrahlten überlebte 1 Kind länger als 3 Jahre.
Aus der Gruppe der zusätzlich zur Operation Bestrahlten (n = 7) überlebte mehr als 5 Jahre nur 1 Patient.
Bei 42 von 44 (= 95,4 %) nicht therapierten Tumorträgern lag die durchschnittliche Überlebenszeit unter einem

halben Jahr, also infauste Prognose!

b.) Fälle mit Metastasen (n = 86):
Von 86 Fällen blieben 21 (= 24,4 %) ohne Therapie.
Bei den nur Operierten (n = 15) findet sich nur 1 Patient, der länger als 3 Jahre überlebt hat.
Alle der Operation und Chemotherapie Unterzogenen (n = 11) kamen innerhalb von 2 Jahren ad exitum, ausgenommen davon 1 Fall, von dem noch kein Langzeitergebnis vorliegt.
Unter der Kombination aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung (n = 8) überlebt 1 Fall länger als 3 Jahre.
Nur einer der zytostatisch und radiologisch behandelten 5 Patienten überlebte vorerst 1 Jahr.
12 von 13 unter Chemotherapie stehenden Patienten lebten weniger als 6 Monate.
Bei alleiniger Bestrahlung (in 10 Fällen) starben alle Patienten innerhalb eines Jahres.
Ein Patient aus der Gruppe der sowohl Operierten als auch Bestrahlten (n = 3) überlebte länger als 3 Jahre.
Ohne Therapie entschied das Schicksal bei 16 von 21 Patienten (= 79,0 %) den Tod bereits innerhalb von 6 Monaten post diagnosem; 2 Hepatocarcinomträger überlebten 2 - 3 Jahre.
Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, daß unter Berücksichtigung der Operationsmortalität die Prognose bei alleiniger Operation relativ gut ist (auf ähnliche Angaben macht LIN (93) im Jahre 1970 schon aufmerksam).
Nach KEELING (80) findet sich kein Unterschied in der Überlebensdauer zwischen Gruppen mit Tumor im linken und solchen mit Tumor im rechten Leberlappen. Dagegen scheint nach SAUER (137) die Prognose günstiger zu sein bei Lokalisation des Tumors im linken Leberlappen, wenn dieser reseziert wird.
Nach einer Statistik der American Academy of Pediatrics, Surgical Section (137) überleben beim Befall des rechten

Leberlappens etwa die Hälfte der Patienten, beim Befall des linken Leberlappens aber mehr als zwei Drittel (bei 86 resezierten Lebertumoren).
Es stellt sich die Frage, wann zusätzliche Chemotherapie erforderlich wird. Dies läßt sich aus meiner summarischen Darstellung nicht entnehmen. Ich kann mit dieser Arbeit lediglich auf die Fälle verweisen, wo Tumorschrumpfung durch Zytostatika festgestellt wurde (vgl. 7.3.). Ähnliche Wirkungen sind teilweise durch Bestrahlung zu beobachten.

7.2. Darstellung zweier exemplarischer Fälle

a.) 1 Fall von "embryonal hepatoma" überlebte allein durch Chemotherapie mindestens 8 Jahre in gutem Wohlbefinden (121).

Die Probelaparatomie ergab hier den Befund einer in beiden Leberlappen auftretenden bösartigen Geschwulst (viele zerstreute, weißgraue Tumoren von verschiedener Größe). Auch viele mesenteriale Lymphknoten waren von Tumorzellen infiltriert. Es war kein Ascites zu beobachten, die Milz war nicht vergrößert.
Nach der Probelaparatomie trat eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein: Atembeschwerden, häufiges Erbrechen, Fieber (39 grd. Celsius) und Schockzustand bei postoperativer Pneumonie, blasses Gesicht, starke Cyanose, schwacher Puls und verstärkte Anschwellung des Bauches wegen Darmlähmung. Dann aber kam es zu einer erstaunlichen Verbesserung. Nach der Entlassung des Kindes erhielt es täglich 5 Monate lang Tespamin (= Thio-TEPA) in einer Dosierung von jeweils 1,25 g im., das als Nebenwirkung eine Anämie und Haarausfall zeigte. Dadurch erfolgte eine Verminderung des Bauchumfanges. Die weitere Therapie bestand 2 Monate lang in der Gabe von Tespamin in zweitägigem Rhythmus, dann 5 Monate lang jeweils in siebentägigen Abständen. 6 Monate postoperativ verschwand die Bauchan-

schwellung, 9 Monate postoperativ konnte die Leber nicht mehr getastet werden. Der Ernährungszustand und das Wachstum des Kindes waren der Norm entsprechend. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (8 Jahre nach der Operation) war es gesund und ging zur Schule.
Es ist zwar denkbar, daß die Chemotherapie das Wachstum des Tumors, wenn auch nur vorläufig, gehemmt hat, aber es ist schwer vorstellbar, daß sie so wirksam war, daß sie dem Patienten ein Langzeit-Überleben ermöglichte.
"Wir meinen eher, daß es sich um den Fall einer Spontanheilung handelt" (OKUMURA, (121)).

b.) Hier noch ein weiterer Fall, der vorerst allein durch Chemotherapie geheilt wurde (LASCARI, (90)):
Die Laparatomie und Keilbiopsie ergab hier ein Hepatoblastom in beiden Leberlappen (Lebervergrößerung 7 - 8 cm unter dem rechten Rippenbogen) bei einem 4 Monate alten Mädchen. Die wöchentliche Gabe von Oncovin (0,3 mg iv.) führte zur Größenabnahme des Tumors, bis dieser schließlich nicht mehr feststellbar war. Das Kind erhielt noch über 2 Jahre lang Vincristin (Oncovin = Vincristinsulfat) und zeigte ein völlig normales Verhalten bei vollkommener Gesundheit. Offensichtlich wurde hier keine Toxizität der Zytostatika bemerkt.

7.3. Beobachtungen einer Tumorschrumpfung, die der zytostatischen Therapie zugeschrieben wird

Tab. 5

Erklärung zu den Abkürzungen:

HB = Hepatoblastom Met = Metastasen M = Monate
HC = Hepatocarcinom Op = Operation J = Jahre
O = Nicht eindeutig Rad = Bestrahlung + = Exitus
: = Lebt noch

Autor	Alter	Tumorart	Op	Rad	Zytostat.	Remission	Überl.-Dauer
ASSI	1,5 J	HB,Met			5-FU,VCR	Größenabnahme d.Tumors	2 M +
	5 J	HB		X	5-FU,VCR	" "	6 M +
BRADHAM	21 M	HB,Met	X	X		Redukt. der Lungen-Met.	4 J :
CLATWORTHY	?	O		X		Tumor-Redukt.	?
EXELBY	?	3 HB		X	VCR, AMD, CPA	Tumor wird operabel	3 Langzeit :
GUTJAHR	?	HC			CPA	klin.vollst. Remission, dann Rezid.	4,5 M +
HASEGAWA	5 M	HB	X		VCR, CPA	TumorRedukt.	5 J :
HERMANN	15 M	HB	X	X	VCR, CPA	TumorRedukt.	7,5 J :
KASAI	4 M	HB,Met		X		TumorRedukt.	3 M +
		15 HB		X	ja, keine spez. Bezeichnung	bei 11 unterschiedliche TumorRedukt.	?
KEELING	1J 4M	HB	X	X	MTX	TumorRedukt.	4 J :
KÖTTGEN	2,5 M	HB			CPA	Verkleinerg. von Leber und Milz	2 M +
KOMP	13 J	HC,Met		X	AMD	vorübergeh. Größenabn.	4,5 M +
MISUGI	11 M	HB	X		VCR,5-FU, adriamyc.	TumorRedukt.	?
LASCARI	4 M	HB			VCR	TumorRedukt.	2 J :

Tab. 5

Autor	Alter	Tumorart	Op	Rad	Zytostat.	Remission	Überl.-Dauer
OKABE	4 M	HB	X	X	CPA	TumorRedukt.	7J 6M :
	8 M	HB	X	X	5-FU,CPA	TumorRedukt.	5J10M :
	5 M	HB		X	5-FU	TumorRedukt.	? +
OKABE	3J 6M	HB, Met.	X		Daunomyc.	TumorRedukt.	7 M +
	7 M	HB	X		Daunomyc.	TumorRedukt.	1 J :
OKUMURA	3 M	HB			Thio-TEPA	Leber nicht mehr tastbar	8 J :
PRATT	?	HB			Adria-mycin	TumorRedukt. um 50 %	?
SELAWRY	?	HB			VCR	100 %ige Ansprechbark.	1 J :
SINNIAH	13 M	HB		X	AMD	TumorRedukt.	2 M +
TAN	?	3 HB, 1 HC			Adriamyc. 5-Azocytidin, Bleomycin	TumorRedukt. in 3 Fällen	5,5 M : 14 M : 1 M +
TÜBINGEN, UNIVERS.-KINDER-KLINIK	7 J	O	X	X	Endoxan	vorübergehende Tumorremission	6 M +
	3 M	HB, Met.	X		Endoxan, VCR, AMD, Adriablastin	Verschwinden der Lungenmetastasen	1 J +
	16 J	HC, Met.	X		Adriablastin, Cis-Platin, VM 26	TumorRedukt.	11 M +
WANG	?	3 HB			Adria-mycin	bei 2 völlige Remission	?

7.4. Applikationsweise der Zytostatika

Bei der Beurteilung der therapeutischen Erfolge muß die Art der Zytostatika-Zufuhr berücksichtigt werden:
Nach REHBEIN (130) sollen zyklische oder alternierende zytostatische Therapie und die Stoßtherapie die Resistenzentwicklung der Tumorzellen verzögern. Im allgemeinen werden Zytostatika intravenös verabreicht.
MORI (107) postuliert im Jahre 1966, daß Tumorgewebe in der Leber fast ausschließlich arteriell versorgt wird, während das normale Lebergewebe sowohl vom arteriellen als auch vom Pfortadersystem Blut erhält (vgl. hierzu PROVAN (127) und LIN (93)).
Die logische Konsequenz daraus zogen in jüngster Zeit verschiedene Autoren (48, 118, 127, 128, 82, 150, 158), indem sie die Medikamente intraarteriell applizierten und somit eine höhere Konzentration am Wirkort erreichten bei geringen oder fehlenden systemischen Reaktionen.
VOGEL (158) beschreibt 1972, wie bei der Behandlung von Leberzellcarcinomen durch intravenöse Injektion von Zytostatika keine Ansprechbarkeit zu verzeichnen war, während dasselbe Zytostatikum (Dichloromethotrexat) über Leberarterien-Katheter injiziert in einem Fall zu signifikanter Tumorverringerung und in einem weiteren zu "long term survival" über 1 Jahr führte.
Im Jahre 1968 beschreibt OBE (118) den bis dahin jüngsten Fall der Welt, gegen dessen Hepatoblastom postoperativ "hepatic arterial" Dauerinfusion von 5-Fluorouracil durch den "chronometric infuser" vorgenommen wurde. Dieses Kind gilt in der Folgezeit als gesund.
Weitere Berichte über erfolgreiche intraarterielle Chemotherapie finden sich bei MCBRIDE (16), CHAN (19), CUSCHIERI (25), FALKSON (38), HASEGAWA (57), ISHIDA (73), LIN (93), MISUGI (104), RAMIREZ (129).

7.5. Stellenwert der Operation für die Prognose

Grundsätzlich stellt die Operation für die Prognose von bösartigen Lebertumoren neben der Chemotherapie einen entscheidenden Faktor dar, d.h. erst im Zusammenhang mit der Operation können Zytostatika Aussicht auf Heilung ermöglichen. So bleibt der Stellenwert des operativen Eingriffes unumstritten.
LONGMIRE (96) berichtet, daß LANGENBUSCH im Jahre 1888 zum ersten Mal bei einem Lebertumor einen operativen Eingriff durchführte.
Die erste erfolgreiche linke Leber-Lobektomie erfolgte 1940 durch PETTINARI (96).
Weitere technische Verbesserungen werteten die Operation zur Therapie der Wahl bei Lebertumoren auf: DOW (29), FISH (40), GUTJAHR (50), OKUMURA (121), STAHL (146), SUNADA (149), TSUNODA (155), TURMEL (156), YANG (167).
Im Jahr 1966 nennt LIN (92) die "finger fracture technique" bei Leberlobektomie als einfache und sichere Methode wegen geringerem Blutverlust, geringerer Operationsmortalität, weniger Operationskomplikationen und leichterer Durchführbarkeit. OCHSNER (119) beschreibt 1971 eine zunehmende Herabsetzung der Operationsmortalität. Er bezeichnet dabei die Hypothermie als wertvolle Hilfe für die Leberchirurgie.

7.6. Stellenwert der Chemotherapie für die Prognose

Angesichts der vorrangigen Bedeutung der Operation in der Therapie des primären Lebercarcinoms wird man auf die Chemotherapie in den Fällen zurückgreifen, die als primär inoperabel erscheinen. Als positive Beispiele hierfür können Patienten folgender Autoren genannt werden:
EXELBY (36), HERMANN (63), KEELING (80) und SINNIAH (142).
Die Frage der postoperativen Chemotherapie wird als zusätzliche Absicherung aktuell, vor allem im Hinblick auf

eventuell postoperativ verbliebenes Tumorrestgewebe und zur Bekämpfung von eventuell vorhandenen Metastasen. Dies wird verwirklicht bei JAMES (76) durch die Applikation von Vincristin und Aktinomycin D, was postoperativ zur Rückbildung von Lungen- und Knochenmetastasen führte. In der Universitäts-Kinderklinik Tübingen wurde mit Endoxan, Vincristin und Aktinomycin D eine Regredienz der Wirbelkörpermetastasen bei einem Säugling mit Hepatoblastom beobachtet.

7.6.1. Aspekte der Leberregeneration

Als Einwand gegen die postoperative Chemotherapie kann eine mögliche Beeinträchtigung der Regenerationsfähigkeit der Leber angeführt werden. Nach TAYLOR (153) (Erfahrungen mit Leberresektion in der Kindheit) zeigten Experimente, daß kurze Zeit nach Teil-Hepatektomie die für die Leberregeneration notwendigen Enzyme in großer Zahl in der Restleber auftauchen. Zytostatika oder Bestrahlung können diese Enzymantwort hemmen und die Regenerationsfähigkeit dieses Organs einschränken, wenn sie kurz nach der Operation appliziert werden. Aus dieser Beobachtung leitet TAYLOR die Empfehlung ab, mit postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie zu warten, bis die Leberregeneration im wesentlichen erfolgt ist. Er wartet aufgrund seiner Erfahrungen 4 - 6 Wochen nach Leberresektion damit, wenn eine signifikante Regeneration der Leber erkennbar wird. Über die Regenerationsdauer der Leber machte SUNADA (149) eine Aussage: "Nach MC DERMOTT regeneriert sich die Leber perfekt 6 Monate nach der Resektion; sind 10 % des Lebergewebes erhalten, läßt sich dann keine Funktionsstörung mehr verzeichnen".
Auch OKABE (120) weist die erfolgte Leberregeneration 6 Monate postoperativ anhand eines angefertigten Szintigramms nach.

Ähnliche Aussagen liegen vor von FOSTER (42) und MOSELEY (108).
Abweichend davon gibt HELBIG (61) im Jahre 1969 an, daß bei der erstaunlich großen Regenerationskraft der Leber nach 65 - 90 % Resektion (bei Erwachsenen) bereits 6 Wochen später die Regeneration des Organs mit der Wiederkehr der normalen Funktionen erfolgt.
Ungeachtet der von TAYLOR (153) erwähnten Notwendigkeit der Einschränkung bei der Zytostatika-Applikation finden sich in der Literatur einige Fälle, die dies außer Acht lassen. Ihr Erfolg scheint ihr Vorgehen zu rechtfertigen, wie dies neben 2 Fällen von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen in etlichen anderen Beispielen aufgezeigt wird (5, 29, 37, 69, 73, 74, 76, 96, 115, 116, 133, 143, 147).

7.7. Stellenwert der Bestrahlung für die Prognose

In ihren Auswirkungen muß die Bestrahlung als analog gesehen werden zur Chemotherapie, d.h. auch sie kann eine Schrumpfung des Lebertumors bewirken (98) und unter Umständen den Effekt der Zytostatika verstärken (5, 22, 37, 63, 75, 120).
Da die Leber nach neueren Forschungen jedoch gegenüber Röntgenstrahlen sehr empfindlich zu sein scheint, nehmen viele Autoren hinsichtlich der Strahlentherapie bei kindlichen bösartigen Lebertumoren eine ablehnende Haltung ein (46, 65, 147).
HELBIG (61) sieht in einer fibrösen Umwandlung der Restleber eine Kontraindikation für die Bestrahlung. Auch HERFARTH (62) konnte eine schwere Schädigung der Restleber durch Röntgenstrahlen nachweisen.
MC MAHON (98) macht für eine postoperative Beeinträchtigung der Leberfunktion sowohl Bestrahlung als auch Chemotherapie verantwortlich.
NIKAIDOH (115) beschreibt eine durch den radiologisch

bedingten Leberschaden verursachte relative Überdosierung der Zytostatika.
Bezieht man in die hier getroffenen Aussagen die Fallberichte ein, die positive Erfahrungen mit Bestrahlung erkennen lassen, so kann eine allgemein gültige Aussage bezüglich der Anwendung der Strahlentherapie nicht getroffen werden.

7.8. Bedeutung der Klassifizierung für die Prognose

Die pathologische Differenzierung der kindlichen Lebertumoren in Hepatoblastom und Hepatocarcinom ist von Interesse für die jeweilige Prognose.
HOLTON (65) verzeichnet beim Hepatoblastom eine gute Überlebenschance, beim Hepatocarcinom dagegen eine infauste. Allerdings berichtet er nur von 7 Fällen, wovon die 3 Hepatocarcinome bereits weiter fortgeschrittene Stadien sind, so daß die Prognose ohnehin schlechter ist als bei den Hepatoblastomen in Stadium I und II, während das Hepatoblastom in Stadium IV B ebenfalls eine schlechte Prognose hat.
SINNIAH (142) berichtet von 4 Langzeit-Überlebenden mit Hepatoblastom (insgesamt 14 Fälle mit diesem Tumor), wogegen alle Patienten mit Hepatocarcinom (n = 4) innerhalb von 3 Jahren starben.
Eine relativ gute Prognose von Hepatoblastomen im Gegensatz zu Hepatocarcinomen gibt YANG (167) an, und ALPERT (3), FISH (40), EXELBY (37), STAHL (146), ISHAK (71) und HERFARTH (62) äußern sich diesbezüglich ähnlich.
EXELBY (37) gibt für Hepatoblastome eine Heilungsrate von 60 % an, dagegen nur 33 % Heilungsrate für Hepatocarcinome.
Im Erwachsenenalter tritt fast ausschließlich das Hepatocarcinom auf. Hier sind nach OKUMURA (121) die Operationsergebnisse schlechter als bei Kindern.

Eine ähnliche Feststellung trifft TSUNODA (155).

7.9. Bedeutung der Zirrhose bei Lebertumoren

Während bei Erwachsenen mit dem Lebercarcinom häufig eine Leberzirrhose einhergeht, findet sich diese Kombination bei Kindern selten, gegebenenfalls noch beim Hepatocarcinom (18, 36, 61, 80, 118, 122, 129, 145, 149, 157).
Bei Vorliegen einer Zirrhose der Leber wird die Prognose ungünstig beeinflußt wegen verminderter Regenerationsfähigkeit der Leber (41, 83, 108).

7.10. Spontanregression von Lebertumoren Ein Vergleich mit dem Neuroblastom

In die Beurteilung der Effektivität einer Therapie des primären Hepatoblastoms oder Hepatocarcinoms muß die Möglichkeit einer Spontanheilung einbezogen werden.
OKUMURA (121), SUNADA (149) und LASCARI (90) zitieren LEE (91), der über die Spontanremission bei einem 7 Monate alten Kind mit primärem Leberkrebs berichtet.
SORSDAHL (145) nennt 1967 einen derartigen Fall mit bioptisch gesichertem kindlichen Lebercarcinom, der 10 Jahre lang beobachtet wurde.
OKUMURA (121) sieht für seine 2 Fälle mit Hepatoblastom eine mögliche Spontanheilung im Zusammenhang mit der vorgenommenen Chemo- und Radiotherapie. Er beruft sich auf EVERSON und COLE, die 48 Fälle mit bösartigem Tumor sammelten (nach BILL (10) waren es 176 Fälle, davon 29 Neuroblastome, wobei die übrigen Fälle nicht in bestimmte Tumorarten differenziert waren), an denen sich eine Spontanregression offensichtlich vollzog. Hierfür wurden 5 Faktoren verantwortlich gemacht:

1. Innersekretorische Einflüsse
2. Außergewöhnliche Empfindlichkeit des Tumors für die Radiotherapie

3. Fieber oder akute Entzündung
4. Allergie
5. Ernährungsstörung beim Tumor

Nach BILL (10) hat das Neuroblastom die höchste Regressionsrate maligner Tumoren.

TORII (zitiert bei OKUMURA (121)) macht für Spontanheilung 2 Komponenten mitverantwortlich:

1. Primäre Krankheitsherde stammen aus embryonalen Organen
2. Auftreten eines schlechten Allgemeinzustandes: allgemeine Schwäche, Anämie und Fieber.

OKUMURA gibt in diesem Zusammenhang zu bedenken, daß bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten die Tumorzellen mit ihrer hohen Stoffwechselaktivität früher beeinträchtigt werden als die normalen Körperzellen.

7.11. Immunologische Phänomene

Bei dem genannten Patienten von OKUMURA (121) stellt sich die Frage, ob eine immunologische Reaktion des Organismus mitverantwortlich war für die Heilung. Nach seiner Aussage hat der Tumor Antigen-Charakter gegenüber dem lebenden Organismus, und die Antigen-Antikörper-Reaktion vollzieht sich im Tumorträger. Je stärker der Antigencharakter ist, desto stärker wird die Antigen-Antikörper-Reaktion, sodaß das Verschwinden des Tumors in seiner Schnelligkeit abhängig ist von der Stärke dieser Reaktion.

Im Mittelpunkt der Bemühungen steht deshalb die Entwicklung einer Methode zur Erhöhung des Antigencharakters des Tumors bzw. die Entwicklung einer Methode zur Messung der Antigenmenge des Tumorträgers (beim Lebercarcinom beispielsweise des Alpha-Fetoproteins).

BILL (10) befaßte sich mit der Spontanheilung des Neuroblastoms, welche nicht selten ist, und gibt an, daß entsprechend dem histologischen Befund des Neuroblastoms sehr häufig Infiltrationen von Lymphocyten und Plasmazellen

auftreten, als Ausdruck eines sich im Körper des Tumorträgers abspielenden immunologischen Geschehens. Dieses Phänomen veranlaßt zur Suche nach Methoden, die zur Verstärkung von Immunitätsreaktionen des Körpers gegen den Tumor führen. Als Tatsache ist festzustellen, daß es aus der Gruppe bösartiger Tumoren einige gibt, die ununterbrochen wachsen, aber auch solche, die in ihrem Wachstum innehalten oder sich sogar verkleinern.
Dieses Phänomen hängt wohl mit immunologischen Vorgängen des Körpers zusammen, welche möglicherweise in Zukunft nach Aufklärung ihrer Wirkungsmechanismen zur Behandlung bösartiger Tumoren beitragen können.

7.12. Erfahrungen und Spekulationen um Alpha-Fetoprotein

Zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung primärer maligner Lebertumoren ist die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins geeignet, da es ein recht spezifischer Indikator ist und meist früher als klinische oder röntgenologische Untersuchungen den Primärtumor bzw. ein Tumorrezidiv anzeigt.

7.12.1. Vorkommen und Relevanz des Alpha-Fetoproteins als Kontrollparameter während der Therapie

Den Angaben von ESTAVOYER (35) zufolge tritt das Alpha-Fetoprotein außer bei primär malignen Lebertumoren noch auf bei embryonalen Geschwülsten (etwa bei einem Drittel der embryonalen Ovarial- und Hodentumoren im Kindesalter), bei Genital- und Extragenital-Teratomen, bei Hepatitis, hereditärer Tyrosinämie, bei der indischen infantilen Zirrhose und physiologischerweise bei jedem Neugeborenen in den ersten 3 Lebenswochen.
Nach HOUSTEK (67) läßt sich eine Beziehung zwischen dem Tumorwachstum und der Bildung von Alpha-Fetoprotein herstellen, da der Alpha-Fetoprotein-Spiegel im Serum von Patienten mit primärem Leberkrebs mit zunehmender Größe

des Tumors ansteigt.
Im Jahr 1970 stellt LIN (93) fest, daß das beim Lebercarcinom häufig auftretende Alpha-Fetoprotein selbst nach der Chemotherapie positiv bleibt.
Aus MURGITA'S Bericht (112) geht hervor, daß das Alpha-Fetoprotein die Aktivität der T- oder B-Lymphocyten hemmt.
HASEGAWA meint (Gespräch zwischen OSAMU OGAWA und Dr. HASEGAWA im National Cancer Center in Tokyo im März 1976), daß sich Alpha-Fetoprotein produzierende Tumoren dadurch erhalten, daß sie sich mit Alpha-Fetoprotein wie mit einem Schutzmantel umgeben.
HASEGAWA gibt weiterhin an, daß sich mit der Chemotherapie der Alpha-Fetoprotein-Spiegel verringern läßt. Er macht jedoch die Einschränkung, daß sich der Alpha-Fetoprotein-Titer nach einer bestimmten Zeit wieder erhöht, weil die Chemotherapeutika einen immunsuppressiven Effekt haben.
Diese Tatsache zeigt die Grenzen der Chemotherapie bei der Behandlung von primären Lebercarcinomen auf. Dies bedeutet, daß die therapeutische Wirksamkeit der Zytostatika (HASEGAWA bezieht sich 1975 auf Vincristin (58)) beim Erreichen eines bestimmten Minimalspiegels von Alpha-Fetoprotein seine Grenze findet, denn eine weitere Vincristin-Verordnung hätte hier nur die unerwünschten Nebenwirkungen verstärkt.
Nun war der Zeitpunkt gekommen, wo eine radikale Resektion des befallenen Leberlappens indiziert war.
Auch MISUGI (104) stellt fest, daß die Verringerung des Lebertumors mit der Verminderung des Alpha-Fetoproteins im Serum korreliert.
Schon im Jahre 1970 stellt LIN (93) fest, daß das ursprünglich positive Alpha-Fetoprotein nach der vollständigen operativen Entfernung des Hepatoms durch Lobektomie verschwinden kann.
KUROYANAGI (87) konnte bei 70,5 % von 44 Patienten mit Hepatocarcinom einen positiven Alpha-Fetoprotein-Spiegel nachweisen, Hier erwies sich der Alpha-Fetoprotein-Nach-

weis als wichtiger Kontrollparameter während der Therapie. ALPERT (2) bringt 1976 in seiner Veröffentlichung zum Ausdruck, daß nach der Resektion von Alpha-Fetoprotein produzierenden Tumoren unmittelbar danach im Serum der Alpha-Fetoprotein-Spiegel abfällt. Noch verbleibendes Alpha-Fetoprotein im Serum ist unverwechselbar verbunden mit noch postoperativ verbliebenen hepatocellulären oder teratoblastomatösen Carcinomzellen. Er gibt an, daß die Chemotherapie und Bestrahlung den Alpha-Fetoprotein-Spiegel nicht signifikant beeinflussen, wenn sie nicht mit einer nachweisbaren Tumornekrose einhergehen.
MURGITA (112) stellte experimentell fest, daß Alpha-Fetoprotein in vitro die Antikörper-Synthese unterdrückte (immunosuppressive Wirkung), was dann auch in vivo zu beobachten war. Er arbeitete mit Amnionflüssigkeit von Mäusen, aus der Alpha-Fetoprotein neben anderen Protein-Komponenten durch Polyacrylamid-Gel-Analyse abgetrennt und durch Chromatographie isoliert werden konnte, Den exakten Mechanismus der Immunosuppression durch Alpha-Fetoprotein kann er noch nicht angeben, weist aber auf die Spekulation hin, daß eine Hilfspopulation von T-Zellen zur Antikörper-Synthese gehemmt wird.

7.12.2. Mögliche therapeutische Konsequenzen aus der spezifischen Antigeneigenschaft des Alpha-Fetoproteins

HASEGAWA (56) bringt in Bezugnahme auf die Studie von MAWAS (101) zum Ausdruck, daß ein Fall von Leberkrebs möglicherweise eine interessante Lösung der Probleme, die mit der Immuntherapie von Alpha-Fetoprotein positiven Neoplasmen zusammenhängen, mit sich bringen könnte. So könnte die Immuntherapie möglicherweise zur entscheidenden Therapie des Leberkrebses in der Zukunft werden.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Verläufe von 233 Patienten mit einem Hepatoblastom und 51 Patienten mit einem Hepatocarcinom diskutiert. Zu diesen aus der Literatur gesammelten Fällen kommen weitere 6 Kinder mit Hepatoblastom und 2 mit Hepatocarcinom hinzu, die im Zeitraum von 1966 bis 1981 (Juli) in der Kinderchirurgischen Abteilung und der Kinderklinik der Universität Tübingen beobachtet und behandelt wurden. Das Literaturstudium und die Analyse der Tübinger Fälle ließ darüber hinaus insgesamt 38 (davon 2 Tübinger) Fälle erkennen, die nicht sicher nach der Nomenklatur von MISUGI einzuordnen waren.
Untersucht wurden der Stellenwert chirurgischer Maßnahmen, der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie, die Wirkung verschiedener Zytostatika auf diese Lebertumoren bei Kindern und die Bedeutung einer ausschließlichen oder zusätzlichen Strahlentherapie. Als Parameter der Untersuchung wurde die Rezidivfreiheit und die Überlebenszeit der Kinder gewählt, im Zusammenhang mit Zytostatika auf eine Tumorschrumpfung abgehoben.
Als Ergebnis kann herausgestellt werden:
1. Das operative Vorgehen hat sich bei mehreren Fällen als sehr effektiv erwiesen und kann weiterhin als Therapie der ersten Wahl mit insgesamt guter Prognose vor allem bei Hepatoblastomen, teilweise auch bei Hepatocarcinomen angesehen werden, sofern diese rechtzeitig diagnostiziert werden, d.h. sich noch im Stadium der Operabilität befinden. Die Verbesserung operativer Techniken und Herabsetzung der Operationsmortalität unterstreicht zusätzlich die Befürwortung chirurgischer Maßnahmen.
Von 91 Patienten mit Hepatoblastom ohne Metastasen, die lediglich einer Operation zugeführt wurden, überlebten 9 Kinder 2 - 3 Jahre, 16 Kinder 3 - 5 Jahre und 14 länger

als 5 Jahre.
Von 12 Patienten mit Hepatocarcinom ohne Metastasen überlebte nach ausschließlicher Operation nur 1 Patient 2 - 3 Jahre und 2 Patienten über 5 Jahre.
Von 21 Patienten mit Lebertumoren ungeklärter Histologie ohne Metastasen überlebten 2 Kinder 2 - 3 Jahre, 1 Kind 3 - 5 Jahre und 2 länger als 5 Jahre.
Aus der Gruppe derjenigen operierten Patienten, bei denen bereits Metastasen nachweisbar waren (n = 15), überlebte nur einer, der sich weder einem Hepatoblastom noch einem Hepatocarcinom zuordnen ließ, zwischen 3 und 5 Jahren.
2. Die Anwendung von Zytostatika zusätzlich zur Operation erbrachte bei den mir zur Verfügung stehenden Fallberichten ohne Metastasen (n = 24) bei lediglich 5 von 19 Patienten mit Hepatoblastom eine Überlebenszeit zwischen 3 und 5 Jahren, bei einem von insgesamt 4 Patienten mit Hepatocarcinom und dem in dieser Gruppe einzigen Fall ungeklärter Leberhistologie ebenfalls eine Überlebenszeit von 3 - 5 Jahren.
Bei den hier erfaßten Patienten mit Metastasen (n = 11) konnte unter obiger Therapie keine Überlebenszeit registriert werden, die die 2-Jahresgrenze überschritt.
Unter einer Kombination von Operation, Chemotherapie und Bestrahlung finden sich bei 9 Patienten ohne Metastasen (davon 7 Hepatoblastome) 3 mit Hepatoblastom, die zwischen 3 und 5 Jahren überleben und 3 weitere (ebenfalls Hepatoblastome), die die 5-Jahresgrenze überschreiten.
Bei 8 gleichermaßen behandelten Patienten mit Metastasen (davon 7 Hepatoblastome) überlebt nur ein Patient (Hepatoblastom) zwischen 3 und 5 Jahren.
Aus diesen wenigen Fällen kann nicht eindeutig entschieden werden, inwieweit ein längeres Überleben der Chemotherapie zuzuschreiben ist.
Von den Patienten, die nur Chemotherapie und Bestrahlung erhielten (n = 18, davon 5 mit nachgewiesenen Metastasen),

starben 17 innerhalb eines Jahres, nur ein Kind überlebte die 1-Jahresgrenze, starb jedoch vor Ablauf des 2. Jahres nach Diagnosestellung.
Bemerkenswert ist die Tatsache, daß von 17 ausschließlich mit Chemotherapie Behandelten ohne Metastasen ein Kind mit Hepatoblastom länger als 5 Jahre überlebte.
Obige Fakten reichen noch nicht aus für eine klare Befürwortung der Applikation von Zytostatika bei kindlichen Lebertumoren, ermittelt man jedoch die Fälle, in denen unter Zytostatikagabe eine Tumorschrumpfung festgestellt wurde (vgl. Tab. 5, S. 47/48), so wird ersichtlich, daß eine Anwendung dieser Medikamente in gewissen Fällen zunächst unumgänglich ist, vor allem dann, wenn es darum geht, einen bereits inoperablen Tumor operabel zu machen.
WANG (159) erzielte sogar durch alleinige Verabreichung von Adriamycin bei 2 Kindern mit Hepatoblastom jeweils völlige Remission des Lebertumors, läßt in seinem Bericht jedoch eine Angabe der Überlebensdauer dieser Patienten vermissen.
SELAWRY (139) verzeichnet bei einem Kind mit Hepatoblastom eine 100 %ige Ansprechbarkeit des Tumors auf Vincristin, jedoch fehlt von diesem Fall noch ein Langzeitergebnis.
Eine Heilung bei einem Säugling mit Hepatoblastom durch alleinige Chemotherapie (Oncovin = Vincristinsulfat) beschreibt LASCARI (90), jedoch steht hier eine Langzeitbeobachtung aus, das Kind wird nach 2-jähriger Vincristintherapie als gesund bezeichnet.
Einen Rekord unter den vorliegenden Fallberichten erzielte OKUMURA (121) bei einem Säugling mit Hepatoblastom durch alleinige Gabe von Thio-TEPA: Das Kind überlebte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits 8 Jahre in gutem Gesundheitszustand. Dieser Fall mag eine Ausnahme darstellen, und der Autor dieses Berichtes selbst schreibt das Langzeitüberleben des betroffenen Kindes

nicht ausschließlich der hier applizierten Chemotherapie zu, sondern denkt an die Möglichkeit einer Spontanheilung.
Die Erfahrungen an diesen einzelnen Beispielen können wohl keineswegs verallgemeinert werden, zählen aber als Argumente in der Befürwortung der Chemotherapie, die einer weiteren Erprobung bedarf.
Von Bedeutung dürfte noch die Applikationsweise der Zytostatika sein. Durch intraarterielle Injektion der Medikamente kann eine höhere Konzentration am Wirkort erreicht werden bei geringen systemischen Reaktionen. Verschiedene Autoren verzeichneten damit bereits positive Erfahrungen (16, 19, 25, 38, 57, 73, 93, 104, 118, 129, 158).
3. Hinsichtlich der Effektivität der Bestrahlung läßt sich angesichts der wenigen zur Verfügung stehenden Fälle keine eindeutige Aussage treffen. Immerhin überlebte ein Kind mit Hepatoblastom ohne Metastasen unter ausschließlicher Bestrahlung zwischen 3 und 5 Jahren, was in diesem Fall durchaus der Radiatio zuzuschreiben ist. Bei einem anderen Kind mit einem histologisch ungeklärten Lebertumor war eine vorübergehende Größenabnahme des Tumors unter alleiniger Bestrahlung zu beobachten, allerdings folgte nach 2 Monaten der Exitus (NIKAIDOH (115)).
Von den Patienten, die zusätzlich zur Operation bestrahlt wurden (insgesamt n = 10), überlebte ein Kind mit Hepatoblastom ohne Metastasen länger als 5 Jahre, ein Kind mit Hepatoblastom mit Metastasen 3 - 5 Jahre.
Die Patienten, die neben einer Chemotherapie der Bestrahlung zugeführt wurden (n = 10), erlauben keine positive Aussage, d.h. sie starben alle innerhalb von 1 - 2 Jahren.
Aus Studien an Patienten, die operiert, chemotherapiert und zusätzlich bestrahlt wurden, kann aufgrund eines Überlebens von 3 Patienten mit Hepatoblastom ohne Metastasen zwischen 3 - 5 Jahren und 3 Patienten derselben

Gruppe über 5 Jahre, außerdem von einem Patienten mit Hepatoblastom mit Metastasen zwischen 3 - 5 Jahren der Schluß gezogen werden, daß in diesen Fällen eine Bestrahlung möglicherweise der Prognose der Patienten förderlich oder zumindest nicht abträglich war.

4. Ein Vergleich der Patientengruppen ohne Metastasen (insgesamt 174 Hepatoblastome, 38 Hepatocarcinome, 32 histologisch ungeklärte Lebertumoren) mit denen mit Metastasen (insgesamt 65 Hepatoblastome, 15 Hepatocarcinome, 6 fragliche Hepatome) zum Zeitpunkt der Operation bzw. im Verlauf der weiteren Beobachtung unter jeweils gleicher Therapie führte zu folgendem Ergebnis:
Berücksichtigt man die Tatsache, daß die Zahl der zur Verfügung stehenden Fälle mit Metastasen (n = 86) wesentlich geringer ist als die ohne Metastasen (n = 244), so läßt sich aus den insgesamt geringeren Überlebenszeiten der Patienten mit Metastasen folgern, daß die Prognose durch das Vorliegen von Metastasen allgemein verschlechtert wird. Einzelne Fälle, die einen Überlebenszeitraum von 3 - 5 Jahren erreichen, dürften wohl als Ausnahmen gelten (ein Hepatoblastom unter Operation, Radiatio und Chemotherapie, ein Hepatoblastom unter Operation und Bestrahlung und ein histologisch nicht eindeutig geklärter Lebertumor unter alleiniger Operation). Bei den Patienten mit Metastasen fand sich keiner, der die 5-Jahresgrenze überschritt.

5. Als Zukunftsperspektive sei noch eine mögliche Immuntherapie erwähnt, die sich auf die Beobachtung immunologischer Phänomene bei einzelnen Patienten bzw. in Tierexperimenten bezieht (OKUMURA (121), BILL (10), MURGITA (112), HASEGAWA (56)). Speziell bei Lebertumoren, die mit Hilfe des weitgehend spezifischen AFP (was allerdings noch bei weiteren v.a. embryonalen Tumoren vorkommt) die Immunität der betroffenen Patienten unterdrücken (Hemmung der Aktivität der T- und B-Lymphozyten durch AFP, 112)

zeigte HASEGAWA bereits 1976 im Gespräch mit Herrn O. OGAWA als therapeutisches Ziel die Bekämpfung der AFP-Produktion AFP-positiver Tumoren auf, was jedoch nach seiner neuesten Auskunft (auf schriftliche Anfrage im August 1981) bisher nicht gelang.

So wird eine Verbesserung der Prognose für Kinder mit Lebertumoren weiterhin von einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung abhängen zu einem Zeitpunkt, wo der Tumor noch lokal begrenzt und damit operabel ist.
Die Frage einer adjuvanten Chemotherapie kann insgesamt weder uneingeschränkt befürwortet noch abgelehnt werden und bedarf einer individuellen Abwägung und der Sammlung weiterer Erfahrungen.

VI. Literaturverzeichnis

1. ABELEV, G.I.: Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data, Cancer Res. 28, 1344-1350 (1968).
2. ALPERT, E.: Human Alpha-Fetoprotein: Developmental Biology and Clinical Significance, Progr. in Liver Diseases 5, 337-349 (1976).
3. ALPERT, M.E. and SEELER, R.A.: Alpha-Fetoprotein in embryonal hepatoblastoma, Journ. Pediatr. 77, 1058-1060 (1970).
4. ARMSTRONG, J.G.: Vincristine Symposium - summary and prospektives, Cancer Chemother. Rep. 52, 527-535 (1968).
5. ASSI, G., BRUNAT, M., GILLY, J., MICHEL, M., MOLLARD, P.: Les tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant. A propos de 11 cas, Pédiatrie 28, 505-518 (1973).
6. AUBREY, D.A.: Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide, Br. Med. Journ. 3, 588 (1970).
7. BAKER, H.: Liver damage and methotrexate, Br. Med. Journ. 2, 776 (1971).
8. BALASEGARAM, M.: Hepatic resection, Brit. Journ. Surg. 55, 168-174 (1968).
9. BENJAMIN, R.S., WIERNIK, P.H. and BACHUR, N.R.: Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule, Cancer 33, 19-27 (1974).
10. BILL, A.H., HARTMANN, J.R. and BECKWITH, J.B.: The unique biology of childhood

tumors, Pac. Med. & Surg. 75, 281 (1967).

11. BOLT, H.M.: Primäre Lebertumoren, Internationales Symposium (25. FALK-Symposium), Fortschr. Med. 96 Jg. Nr. 8, 398-402 (1978).

12. BOND, J.V.: Prognosis and treatment of Wilms tumor at Great Ormond Street Hospital for Sick Children - 1969-1972, Cancer 36, 1202-1207 (1975).

13. BRADHAM, R.R., PAUL, J.R., THROWER, W.B. and MC IVER, F. A.: Malignant hepatoma in a child, survival following right hepatectomy, right pneumonectomy and resection of diaphragmatic and parietal recurrence, Surg. 57, 767-773 (1965).

14. BRADIC, I., DAUM, R., SCHUETZE, U. und PIEPER, M.: Karzinome im Kindesalter, Bruns Beitr. Klin. Chir. 219, 393-407 (1972).

15. BRAUNSTEIN, G.D., BRIDSON, W.E., GLASS, A., HULL, E.W. and MC INTIRE, K.R.: In vivo and in vitro production of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein by a virilizing hepatoblastoma, Journ. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 857-862 (1972).

16. MC BRIDE, C.M., WALLACE, S.: Cancer of the right lobe of the liver: a variety of operative procedures, Arch. Surg. 105, 289-296 (1972).

17. BROCK, N.: Pharmacologic characterization of cyclophosphamide and cyclophosphamide metabolites, Cancer Chemother, Rep. 51, 315-325 (1967).

18. BURDETTE, W.J.: Primary hepatoma, University of Utah Press (1965).

19. CHAN, K.T.: The management of primary liver carcinoma, Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 41, 253-282 (1967).

20. CHAPPELL, J.S.: Hepatic tumors in infancy and childhood, S. Afr. Journ. Surg. 10, 171-175 (1972).

21. CLATWORTHY, H.W. JR., BOLES, E.TH. JR. and KOTTMEIER, P.K.: Liver tumors in infancy and childhood, Ann. Surg. 154, 475-484 (1961).

22. CLATWORTHY, H.W. JR., SCHILLER, M., GROSFELD, J.L.: Primary liver tumors in infancy and childhood, Arch. Surg. 109, 143-147 (1974).

23. COHN, R.: Right hepatic lobectomy in children, Am. Journ. of Surg. 118, 512-516 (1969).

24. CURUTCHET, H.P., TERZ, J.J., KAY, S., LAWRENCE, W. JR.: Primary liver cancer, Surg. 70, 467-479 (1971).

25. CUSCHIERI, A.: Hepatic artery ligation and prolonged cytotoxic therapy in advanced primary and secondary liver tumors, Proc. Royal. Soc. Med. 68, 678-680 (1975).

26. DAS, V.K., AGARWAL, P.K. and KAPOOR, A.K.: Hepatoblastoma, Ind. Journ. Pediatr. 40, 295-298 (1973).

27. DILLARD, B.M.: Experience with twenty-six hepatic lobectomies and extensive hepatic resections, Surg. Gynec. Obstet. 129, 249-257 (1969).

28. MC DONALD, P.: Hepatic tumors in childhood, Clin. Radiol. 18, 74-82 (1967).

29. DOW, R. and THOMPSON, N.: Bile stasis after hepatic resections, Surg. Gynec. Obstet. 127,

1075-1078 (1968).

30. EDER, M.: Pathologie des Wachstums und der Differenzierung embryonaler Tumoren, Lehrbuch d. Allg. Pathol. u. d. pathol. Anatomie, Springer Verlag, 237 (1974).

31. EHRHARDT, G. und DIETEL, K.: Primäres Leberkarzinom im Säuglings- und Kleinkindesalter, Arch. Kinderheilk. 176, 298-309(1968).

32. EIN, S.H. and STEPHENS, C.A.: Malignant liver tumors in children, Journ. of Pediatr. Surg. 9, 491-494 (1974).

33. EL-DOMEIRI, A.A., HUVOS, A.G., GOLDSMITH, H.S. and FOOTE, F.W. JR.: Primary malignant tumors of the liver, Cancer 27, 7-11 (1971).

34. ENDO, Y., KANAI, K., IINO, S. and ODA, T.: Clinical significance of alpha-fetoprotein with special reference to primary cancer of the liver, GANN Monograph on Cancer Research 14, 67-78 (1973).

35. ESTAVOYER, J.M., SCHIRRER, J., NORI, A., COLIN, P., PAGEAUT, G. et RAFFI, A.: Les tumeurs malignes primitives du foie chez l'enfant, Sem. Hop. Paris, 51, 2673-2678 (1975).

36. EXELBY, P.R., EL-DOMEIRI, A., HUVOS, A.G. and BEATTIE, E.J.: Primary malignant tumors of the liver in children, Journ. of Pediatr. Surg. 6, 272-276 (1971).

37. EXELBY, P.R., FILLER, R.M. and GROSFELD, J.L.: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American academy of pediatrics surgical

section survey - 1974, Journ. of Pediatr. Surg. 10, 329-337 (1975).

38. FALKSON, G.: Therapeutic approaches to hepatoma, Cancer Treat. Rev. 2, 73-76 (1975).

39. FILLER, R.M., TEFFT, M., VAWTER, G.F., MADDOCK, C. and MITUS, A.: Hepatic lobectomy in childhood: Effects of X - ray and chemotherapy, Journ. of Pediatr. Surg. 4, 31-41 (1969).

40. FISH, J.C. and MC CARY, R.G.: Primary cancer of the liver in childhood. A review with emphasis on treatment and survival, Arch. Surg. 93, 355-359 (1966).

41. FOSTER, J.H.: Survival after liver resection for cancer, Cancer 26, 493-502 (1970).

42. FOSTER, J.H., LAWLER, M.R., WELBORN, M.B. JR., HOLCOMB, G.W. and SAWYERS, J.L.: Recent experience with major hepatic resection, Ann. Surg. 167, 651-665, (1968).

43. FRAUMENI, J.F., ROSEN, P.J., HULL, E.W., BARTH, R.F., SHAPIRO, S.R. and O'CONNOR, J.F.: Hepatoblastoma in infant sisters, Cancer 24, 1086-1090 (1969).

44. GANS, H., KOH, S.K. and AUST, J.B.: Hepatic resection, Arch. Surg. 93, 523-530 (1966).

45. GEDDES, E.W. and FALKSON, G.: Malignant hepatoma in the Bantu, Cancer 25, 1271-1278 (1970).

46. GERHARD, K. und WILLICH, E.: Die primären Lebertumoren im Kindesalter, Bericht über 18 Fälle, Z. Kinderchir. Suppl. 6, 276-289 (1969).

47. GJESSING, L.R. and MAURITZEN, K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma, Scand. Journ. Clin. Lab. Investigation 17, 513-514 (1965).

48. GORGUN, B. and WATNE, A.L.: Infusion chemotherapy in

hepatoma and metastatic liver tumors, Amer. Journ. Surg. 113, 363-368 (1967).

49. GRASER, F.: Primäre Lebertumoren im Kindesalter, "Praxis 57" Schweizerische Rundschau für Med. 49, 1715-1719 (1968).

50. GUTJAHR, P., HÖHN, P. und WAGNER, R.: Maligne epitheliale Lebertumoren im Kindesalter, Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 584-589 (1975).

51. HAGSTROM, R.M. and BAKER, T.D.: Primary hepatocellular carcinoma in three male siblings, Cancer 22, 142-150 (1968).

52. HAN. M.T., FANG, C.C., HO, H.C., FANG, S.H., FANG, T.C. and SUN, T.Y.: Primary malignant liver tumors in infancy and childhood, report of twelve cases, Chinese Med. Journ. 54, 697-699 (1974).

53. HANAWA, Y. and ISE, T.: The treatment of cancer in children (Abstract) (Übersetzung aus dem japanischen Original: "Über die Behandlung der bösartigen Geschwülste im Säuglings- und Kindesalter"), Zeitschr. "Iryo" 23-26, 721-732 (1969).

54. HASEGAWA, H. et al.: Detailed techniques of hepatic arterial cannulation-infusion chemotherapy (Übersetzung aus dem jap. Original), National Cancer Center of Japan (1971).

55. HASEGAWA, H.: Liver cell carcinoma in children: practical problems on diagnosis, operative techniques and chemotherapy (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. "Rinsho Geka" 28, 365-377 (1973).

56. HASEGAWA, H., MUKOJIMA, T., HATTORI, N., SANO, R. and

HIROTA, T.: Embryonal carcinoma and alpha-fetoprotein with special reference to hepatoblastoma, GANN Monograph on Cancer Research 14, 129-139 (1973).

57. HASEGAWA, H. et al.: "Über einen Fall von metastatischem Leberkrebs im Kindesalter, gegen den die "hepatic arterial" Dauerinfusion sehr wirksam war (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. "Nippon Shōni Geka Gakkai Zasshi", 125-128 (1974).

58. HASEGAWA, H. et al.: Leberkrebs und Alpha-Fetoprotein - besonders über den Sinn als "Index" der Behandlungswirkung (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. "Geka" 37, 239-244 (1975).

59. HECKER, W.CH., HOLLMANN, G. und OTT, G.: Heutige Prinzipien in der Behandlung maligner Tumoren des Kindesalters und deren Ergebnisse, Chirurg. 40, 8-13 (1969).

60. HEGEMANN, G. und SCHAUDIG, H.: Cytostatika in der Chirurgie, in: F. Meythaler: "Therapie maligner Tumoren und Hämoblastome", Bd. I, Enke Verlag Stuttgart (1965).

61. HELBIG, D.: Primäre maligne Lebertumoren im Säuglingsalter, Zeitschr. Kinderchir. u. Grenzgebiete, Suppl. 6, 262-270 (1969).

62. HERFARTH, C. und VAN LESSEN, H.: Kindliche Lebertumoren. Probleme der Diagnostik und Therapie, Fortschr. Med. 90, 494-496 (1972).

63. HERMANN, R.E. and LONSDALE, D.: Chemotherapy, radiotherapy and hepatic lobectomy for hepatoblastoma in an infant: report

of a survival, Ped. Surg. 68, 383-388 (1970).

64. HIGGINS, G.A. and WHITE, G.E.: Cancer Chemotherapy and Surgery. Surg. Clinics of North America 48, No. 4, 839-850 (1968).

65. HOLTON, C.P., BURRINGTON, J.D. and HATCH, E.I.: A multiple chemotherapeutic approach to the management of hepatoblastoma - a preliminary report, Cancer 35, 1083-1087 (1975).

66. HONJO, I. and MIZUMOTO, R.: Primary carcinoma of the liver, Amer. Journ. of Surg. 128, 31-36 (1974).

67. HOUSTEK, J., MOSOPUST, J., KITHIERAND, K.K. and RADL, J.: Hepatocellular carcinoma in association with a specific fetal alpha$_1$-globulin fetoprotein, Journ. Pediatr. 72, 186-193 (1968).

68. HOWARD, R.: Nephroblastoma: Improved prognosis with Actinomycin D, Arch. Dis. Childh. 40, 200 (1965).

69. HOWAT, J.M.: Major hepatic resections in infancy and childhood, Gut (British Society of Gastroenterology) 12, 212-217 (1971).

70. HUTH, E.: Cytostatika bei Hämoblastosen und Tumoren des Kindesalters, in: F. Meythaler: "Therapie maligner Tumoren und Hämoblastome" Bd. I, Enke Verlag Stuttgart (1965).

71. ISHAK, K.G.: Primary hepatic tumors in childhood, Prog. Liver Dis. 5, 636-667 (1976).

72. ISHAK, K.G. and GLUNZ, P.R.: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood, report of 47 cases, Cancer 20,

396-422 (1967).

73. ISHIDA, M.: Intraarterielle Dauerinfusion der Cytostatika als Therapie der bösartigen Lebertumoren, hauptsächlich 5-Fluorouracil (Übersetzung aus dem jap. Original), Bericht vom Kreis für Forschung der bösartigen Tumoren bei Kindern, 88-91 (1974).

74. ITO, J. and JOHNSON, W.W.: Hepatoblastoma and hepatoma in infancy and childhood. Light and electron microscopic studies, Arch. Path. 87, 259-266 (1969).

75. JAMES, D.H., JR.: Chemotherapy of malignant tumors of children, Postgraduate Medicine (Minneapolis) 38, 445-452 (1965).

76. JAMES, D.H., JR., HUSTU, O., WRENN, E.L., JR. and JOHNSON, W.W.: Childhood malignant tumors, concurrent chemotherapy with Dactinomycin and Vincristine sulfate, Journ. of the Americ. medic. Association 197, 1043-1045 (1966).

77. KAPPEL, D.A. and MILLER, D.R.: Primary hepatic carcinoma. A review of thirty-seven patients, Americ. Journ. Surg. 124, 798-802 (1972).

78. KASAI, M. and WATANABE, I.: Histologic classification of liver cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of seventy cases collected in Japan, Cancer 25, 551-563 (1970).

79. KASAI, M., KIMURA, S. and WATANABE, I.: Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood, Zeitschr. Kinderchirurgie 4, 347-355 (1967).

80. KEELING, J.W.: Liver tumors in infancy and childhood, Journ. Pathol. 103, 69-85 (1971).

81. KILMAN, J.W., KRONENBERG, M.W., O'NEILL, J.A., JR. and KLASSEN, K.P.: Surgical resection for pulmonary metastases in children, Arch. Surg. (Chicago) 99, 158-165 (1969).

82. KINAMI, Y., HIROSE, M. and TAKAMATSU, O.: One shot administration of antineoplastic agents in massive doses via the celiac artery for inoperable cancer of the liver, Jap. Journ. Surg. 2, 122-130 (1972).

83. KINAMI, Y., KOZAKA, S., KONISHI, K., YAMASHITA, M.: Results of surgical treatment for primary cancer of the liver (Übersetzung aus dem jap. Original), Jap. Soc. Cancer Ther. Journ. 9, 44-50 (1974).

84. KÖTTGEN, U. and WOLF, M.: Versuche mit Endoxan-Therapie bei kindlichen Tumoren, Med. Klin. 56, 15-18 (1961).

85. KOMP, D.M., MARKS, R.D., SHAW, A., THORNTON, W.N., JR., and CONSTABLE, W.C.: The management of abdominal malignancy in children, Virginia Medic. Monthly 99, 1309-1320 (1972).

86. KUMAR, A.P.M., WRENN, E.L., JR., FLEMING, I.D., HUSTU, H.O., PRATT, C.B. and PINKEL, D.: Preoperative therapy for unresectable malignant tumors in children, Journ. Ped. Surg. 10, 657-670 (1975).

87. KUROYANAGI, Y.: Results in the treatment of hepatocellular carcinoma with special reference to alpha-fetoprotein, GANN Monograph on Cancer Research 14, 107-116 (1973).

88. KURZ, R. und URBAN, CH.: Nachbehandlung maligner Lebertumoren im Kindesalter. Kongreßbericht der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, 18. Tagung Graz, 794-795 (1977).

89. LANDBECK, G., BLÄKER, F., BOCK, P., KURME, A. und WRIEDT, K.: Cytostatische Behandlung maligner Tumoren im Kindesalter, Zeitschr. Kinderchir. Suppl. zu Bd. 6, 30-42 (1969).

90. LASCARI. A.D.: Vincristine therapy in an infant with probable hepatoblastoma, Pediatr. 45, 109-112 (1970).

91. LEE, C.M., JR., NEWSTEDT, J.R. and SIDDAL, H.S.: Large abdominal tumors of childhood, Ann. Surg. 143, 803 (1956).

92. LIN, T.Y.: The results of hepatic lobectomy for primary carcinoma of the liver, Surg. Gynecol. Obstet. 123, 289-294 (1966).

93. LIN, T.Y.: Primary cancer of the liver; quadriennial review, Scand. Journ. Gastroent. 5 Suppl. 6, 223-241 (1970).

94. LIN, T.Y., CHEN, C.C. and LIU, W.P.: Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood: report of 21 cases, with resection in 6 cases, Surg. 60, 1275-1281 (1966).

95. LONGMIRE, W.P. and MARABLE, S.A.: Clinical experiences with major hepatic resections, Ann. Surg. 154, 460-474 (1961).

96. LONGMIRE, W.P., JR.; Hepatic surgery: trauma, tumors and cysts, Ann. Surg. 161, 1-13 (1965).

97. LOONEY, W.B. et al.: Solid tumor models for the assessment of different treatment modalities: systematics of response to radiotherapy and chemotherapy,

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73, 818-822 (1976).

98. MC MAHON, R.A., LAMBERT, T.F. and BEVAN, M.: Problems in the diagnosis and management of hepatoblastoma, Aust. Pediatr. Journ. 7, 111-113 (1971).

99. MARSDEN, H.B. and STEWARD, J.K.: Tumors in children, in: "Recent results in cancer research", Springer Verlag Berlin, Heidelberg u. New York, p. 296 (1968).

100. MARTIN, L.W. and WOODMAN, K.S.: Hepatic lobectomy for hepatoblastoma in infants and children, Arch. Surg. 98, 1-7 (1969).

101. MAWAS, C., BUFFE, D., SCHWEISGUTH, O. and BURTIN, P.: Alpha-Fetoprotein and children's cancer, Rev. Eur. Etudes Clin. Biol. 16, 430-435 (1971).

102. MAYS, E.T.: Hepatic lobectomy, Arch. Surg. 103, 216-223, (1971).

103. MENSI, E. e CANINO, V.: Un caso di epatoblastoma in una bambina di 12 mesi con sopravvivenza postoperatoria di oltre tre anni, Minerva Nipiologica 18 Suppl. 6, 219 ff (1968).

104. MISUGI, K.: Leberkrebse beim Kind - besonders über die Hepatoblastome (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. "Geka" 37-43 (1975).

105. MISUGI, K., OKAJIMA, H., MISUGI, N., NEWTON, W.A., JR.: Classification of primary malignant tumors of liver in infancy and childhood, Cancer 20, 1760-1771 (1967).

106. MODLIN, J.J., PEREZ-MESA, C.M., JOHNSON, R.E. and YEAGER, H.: Longterm survival in carcinoma of the liver, Missouri

Med. 64, 985 (1967).

107. MORI, W., MASUDA, M. and MIYANAGA, T.: Hepatic artery ligation and tumor necrosis in the liver, Surgery 59, 359-363 (1966).

108. MOSELEY, R.V.: Primary malignant tumors of the liver, Surgery 61, 674-686 (1967).

109. MOVASSAGHI, N., LEIKIN, S. and RANDOLPH, J.G.: Five years' experience with solid tumors at Children's Hospital, Washington, D.C., Med. Ann. DC. 39, 501-504 (1970).

110. MÜLLER, G.: Leberkrankheiten im Kindesalter aus der Sicht des Pathologen, Aktuelle Hepatologie, G. Thieme Verlag Stuttgart, 27-40 (1973).

111. MUKHERJEE, S. and DATTA, H.S.: Primary hepatic carcinoma in infants, Journ. of the Indian Medical Association 49, 341-342 (1967).

112. MURGITA, R.A. and TOMASI, TH.B., JR.: Suppression of the Immune Response by Alpha-Fetoprotein, J. Exp. Med. 141, 269-286 (1975).

113. NEIMANN, N., RAUBER, G., MANCIAUX, M., PREVOT, J. et DUPREZ, A.: Les tumeurs malignes du foie chez l'enfant. Étude critique à propos de 6 observations, Revue Int. Hépat. 13, 81-129 (1963).

114. NELSON, R.S., ELIZALDE, R.D. and HOWE, C.D.: Clinical aspects of primary carcinoma of the liver, Cancer 19, 533-537 (1966).

115. NIKAIDOH, H., BOGGS, J. and SWENSON, O.: Liver tumors in infants and children; clinical and pathological analysis of 22 cases, Arch. Surg. (Chicago) 101, 245-257 (1970).

116. NIXON, H.H.: Hepatic tumors in childhood and their treatment by major hepatic resection,

Arch. Dis. Child. 40, 169-172 (1965).

117. NOMIYAMA, T. et al.: Ein Fall von Leberkrebs im Säuglingsalter (Übersetzung aus dem jap. Original), Shonigekaggakai Zasshi (Zeitschr. für Kinderchirurgie) (1973).

118. ŌBE, Y., SAWAGUCHI, S. und OKUYAMA, K.: Über einen Fall von Leberkrebs (fetal type) im Säuglingsalter, der durch die Resektion des linken Leberlappens und die "hepatic arterial"-Dauerinfusion mit 5-Fluorouracil am Leben blieb (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. "Shonika Rinshō", 125 ff (1968).

119. OCHSNER, J.L., MEYERS, B.E., OCHSNER, A.: Hepatic lobectomy, Americ. Journ. Surg. 121, 273-282 (1971).

120. OKABE, I.: Chemo- und Radio-Therapie bei Leberkrebs im Säuglings- und Kindesalter (Übersetzung aus dem jap. Original), Zeitschr. Uni. Nippon (1974).

121. OKUMURA, S., UCHINO, J. et al.: Über die "spontaneous regression" der Leberkrebse im Säuglingsalter - aus Erfahrungen an zwei Fällen (Übersetzung aus dem jap. Original), Shōni Geka Naika 1 und 2, 165-170 (1970).

122. OKUYAMA, K.: Primary liver cell carcinoma associated with biliary cirrhosis due to congenital bile duct atresia - first report of a case, Journ. Pediatr. 67, 89-92 (1965).

123. PARKER, J.C., DAHLIN, D.C. and STAUFFER, M.H.: Malignant hepatoma. Evaluation of surgical (including needle biopsy) material from 69 cases, Mayo Clin.

Proc. 45, 25-35 (1970).

124. PATIL, P.N., YADAV, S.B. and SHUKLA, R.N.: Hepatoblastoma (a case report), Indian Pediatrics 7, 233-235 (1969).

125. POLLICE, L.: Primary hepatic tumors in infancy and childhood, Americ. Journ. Clin. Path. 60, 512-521 (1973).

126. PRATT, C.B. and SHANKS, E.C.: Doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children, Americ. Journ. Diseases of Children 127, 534-536 (1974).

127. PROVAN, J.L., STOKES, J.F. and EDWARDS, D.: Hepatic artery infusion chemotherapy in hepatoma, Brit. Med. Journ. 3, 346-349 (1968).

128. PURVES, L.R., BERSOHN, I. and GEDDES, E.W.: Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man, Cancer 25, 1261-1270 (1970).

129. RAMIREZ, G., ANSFIELD, F.J. and CURRERI, A.R.: Hepatoma: long-term survival with disseminated tumor treated with 5-fluorouracil, Americ. Journ. Surg. 120, 400-403 (1970).

130. REHBEIN, F., WILLICH, E., ECKLER, E., BUSCHMANN, O., NAHNSEN, L. und WILKENING, K.: Wilms-Tumoren, Neuroblastome und andere maligne Bauchtumoren des Kindesalters. 134 eigene Fälle von 1948-68 (51 Wilms-Tumoren, 34 Neuroblastome), Zeitschr. Kinderchir. Suppl. zu Bd. 6, 207-238 (1969).

131. RICKERS, H.J.: Lebertumoren im Kindesalter, eine zusammenfassende Übersicht, Diss. Bonn (1963).

132. RICKHAM, P.P.: Zur Behandlung und Prognose der Wilms-Tumoren, Z. Kinderchir. 1, 105 (1964).

133. RICKHAM, P.P. and ARTIGAS, J.L.R.: Tumors of the liver in childhood, Zeitschr. Kinderchir. 7, 447-457 (1969).

134. ROCHLIN, D.B. and SMART, C.R.: An evaluation of 51 patients with hepatic artery infusion, Surg. Gynec. Obstet. 123, 535-538 (1966).

135. RUTTEN, A.P.M., SIKKENK, P.J.H. and ARIUENS, A.TH.: Two cases of primary carcinoma of the liver in children, Arch. chir. Neerl. 21, 267-276 (1969).

136. SARTORELLI, A.C. and JOHNS, D.G.: Antineoplastic and immunosuppressive agents (part I and II), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1974).

137. SAUER, H.: Ergebnisse der operativen Therapie der Lebertumoren im Kindesalter. Kongreßbericht der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, 18. Tagung Graz, 792-793 (1977).

138. SCHIODT, Z.: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood, Acta Pathologica et Microbiologica Scand. Suppl. 212, 181-192 (1970).

139. SELAWRY, O.S., HOLLAND, J.F. and WOLMAN, I.J.: Effect of vincristine (NSC - 67574) on malignant solid tumors in children, Cancer Chemother. Rep. 52, 497-500 (1968).

140. SHARPSTONE, P., RAKE, M.O., SHILKIN, K.B., FLEISCHER, M.R., LAWS, J.W. and WILLIAMS, R.: The diagnosis of primary malignant tumors of the liver: findings in 48 consecutive patients, Quart. Journ.

Med. (N.S.) 41, 99-110 (1972).

141. SILVERMAN, J.F., FU, J., MC WILLIAM, N.B. and KAY, S.: An ultrastructural study of mixed hepatoblastoma with osteoid elements, Cancer 36, 1436-1443 (1975).

142. SINNIAH, D., CAMPBELL, P.E. and COLEBATCH, J.H.: Primary hepatic cancer in infancy and childhood - a survey of 20 cases, Prog. Pediatr. Surg. 7, 141-170 (1974).

143. SINNIAH, D., CAMPBELL, P.E. and COLEBATCH, J.H.: Proceedings: primary hepatic cancer in childhood, Arch. of Disease in Childhood 49, 496 (1974).

144. SIROLA, K.: Behandlungsresultate von Wilms-Tumoren mit besonderer Berücksichtigung der Lungenmetastasen und bilateraler Tumoren, Zeitschr. Kinderchir. Suppl. zu Bd. 6, 183-189 (1969).

145. SORSDAHL, O.A. and GAY, B.B., JR.: Roentgenologic features of a primary carcinoma of the liver in infants and children, Americ. Journ. Roentgenol. 100, 117-127 (1967).

146. STAHL, W.M.: Radical right hepatic lobectomy for hepatoblastoma in infancy - five year survival, New York State Journ. of Med. 72, 2083 -2085 (1972).

147. STAUFFER, U.G., RICKHAM, P.P. und GINDRAT, A.: Primäre Lebertumoren im Kindesalter, Helv. paediat. Acta 28, 239-248 (1973).

148. SUGAHARA, K., KASHII, A., KOGURE, H., MANAKA, J., SHIRAKURA, T. and MITANI, S.: Serum alpha-fetoprotein and resection of primary hepatic cancer, Arch. Surg. 106, 63-65 (1973).

149. SUNADA, T. et al.: Über primäre Leberkrebse im Säug-

lings- und Kindesalter (Übersetzung aus dem jap. Original), Geka Chiryo 22 (3), 241-248 (1970).

150. TAGUCHI, N.: Über die Behandlung der bösartigen Geschwülste im Säuglings- und Kindesalter durch Cytostatika (Übersetzung aus dem jap. Original) (1968).

151. TAN, C., ETCUBANAS, E., WOLLNER, N., ROSEN, G., GILLADOGA, A., SHOWEL, J., MURPHY, M.L. and KRAKOFF, I.H.: Adriamycin - an antitumor - antibiotic in the treatment of neoplastic diseases, Cancer 32, 9-17 (1973).

152. TAN, C., ROSEN, G., GHAVIMI, F., HAGHBIN, M. HELSON, L., WOLLNER, N. and MURPHY, M.L.: Adriamycin in pediatric malignancies, Cancer Chemother. Reports Part. 3, Vol. 6, 259-266 (1975).

153. TAYLOR, P.H., FILLER, R.M., NEBESAR, R.A. and TEFFT, M.: Experience with hepatic resection in childhood, Americ. Journ. Surg. 117, 435-441 (1969).

154. TEFFT, M., MITUS, A. and JAFFE, N.: Irradiation of the liver in children: acute effects enhanced by concomitant chemotherapeutic administration, Americ. Journ. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 111, 165-173 (1971).

155. TSUNODA, A. et al.: Über die bösartigen Geschwülste des Säuglings- und Kindesalters (Übersetzung aus dem jap. Original), Geka chiryo Vol 26 No. 2, 200-208 (1972).

156. TURMEL, Y., MOUSSA, S. and BLANCHARD, H.: Management of major hepatic resection in infants

and children: report of 16 cases, Can. Anaesth. Soc. Journ. 20, 419-430 (1973).

157. VOGEL, C.L. and LINSELL, C.A.: International Symposium on Hepatocellular Carcinoma - Kampala, Uganda (July 1971), Journ. of the National Cancer Inst. 48, 567-571 (1972).

158. VOGEL, C.W., ADAMSON, R.H., DE VITA, J.T.: Preliminary clinical trials of dichloromethotrexate in hepatocellular carcinoma, Cancer Chemother. Rep. 56, 249-258 (1972).

159. WANG, J.J., HOLLAND, J.F. and SINKS, L.F.: Phase II study of adriamycin in childhood solid tumors, Cancer Chemother. Rep. Part. 3 Vol 6 (No. 2), 267-270 (1975).

160. WATANABE, I. et al.: Über primäre Leberkrebse im Säuglings- und Kindesalter (Übersetzung aus dem jap. Original) Shujitsu XXIV: 12, 1507-1517 (1968).

161. WATKINS, G.L.: Primary carcinoma of the liver in an infant: right lobectomy with six-year survival, Annals of Surg. 162 (No. 2) (1965).

162. WEDEMEYER, P.P., WHITE, J.G., NESBIT, M.E., AUST, J.B., LEONARD, A.S., D'ANGIO, G.J. and KRIVIT, W.: Resection of metastases in Wilms' tumor: a report of three cases cured of pulmonary and hepatic metastases, Pediatrics 41, 446-451 (1968).

163. WEINBERG, A.G. et al.: The occurence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia, Journ. Pediatr. 88, 434-438 (1976).

164. WEINBERGER, H.A. and LEVBARG, M.S.: Benign surgical jaundice after right hepatic lobectomy for hepatoblastoma, Americ. Journ. Surg. 121, 606-609 (1971).

165. WOLBERG, W.H.: Considerations in the development of a predictive system for cancer chemotherapy, Arch. Surg. 102, 344-347 (1971).

166. WOLFF, J.A.: Advances in the treatment of Wilms' tumor, Cancer 35, 901-904 (1975).

167. YANG, S.S., BROUGH, A.J. and BERNSTEIN, J.: Tumors of the liver in early infancy: hepatoblastoma, Mich. Med. 71, 539 ff (1972).

168. YANO, H., MIZOTA, H. and KITA, T.: Klinik der primären Leberkrebse im Säuglingsalter (Übersetzung aus dem jap. Original), Geka Chiryo 25, 10-18 (1971).

VII. Anhang

1. Übersicht über die in dieser Arbeit erfaßten Fallberichte (Kasuistik)

Erklärung der in der tabellarischen Anordnung der Fallberichte (von Seite 86 bis Seite 103) verwendeten Abkürzungen:

HB = Hepatoblastom
HC = Hepatocarcinom
O = nicht eindeutig einzuordnender Leber-Tumor
Met = Metastasen
M = Monate
J = Jahre
Op = Operation
Rad = Bestrahlung

Tab. 6 (Kasuistik):

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
ALPERT 1970	2	12 M, 11 M	2 HB	multi-lokulär	Lungenmet. bei 1 Fall keine Met.	Biopsie, Operation	nur 1 Patient länger als 1 Jahr
ASSI 1973	11	1 M bis 16 J	6 HB 1 HC 4 O	2 x beide Leberlappen 5 x 1 Lappen sonst keine Angaben	2 x Lungen-metastasen sonst keine Metastasen	1 x Operation 2 x Op u. Chemother. 3 x Chemother. 4 x Bestrahlg. u. Chemoth. 1 x keine Th.	nur 1 Patient mit längerer Überlebens-zeit
BALASEGARAM 1968	1	9 J	O	beide Lappen	keine Metastasen	Operation	Exitus nach 1 Tag
BRADHAM 1965	1	21 M	HB	ein Lappen	Lungen- u. Zwerchfell-metastasen	Operation u. Be-strahlung	Überlebens-dauer 4 Jahre
BRADIC 1972	2	6,5 J, 1 J	HC O	multi-lokulär	keine Metastasen	keine, Operation	keine
BRAUNSTEIN 1972	1	4 M	HB	ein Lappen	Lungen-metastasen	Chemother. Bestrahlg. Operation	Exitus nach 14 Monaten
MC BRIDE 1972	1	12 J	HC	verschied. Segmente	keine Metastasen	Chemother. Operation	überlebt 3 Jahre

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
DAS 1973	1	12 J	HB	multipel	Met. fragl.	keine Therapie	keine
CHAPPEL 1972	4	1 Tag bis 11 J	1 HB 3 HC	3 x 1 Lappen 1 x multipel	keine	1 x Operat. u. Bestrahlg. 2 x Operation 1 x keine Th.	HB lebt 2,5 J
CLATWORTHY 1961	17	nur 1 Pat. angeg. 5 M	nur 1HB explizit angegeb.	fraglich	keine	3 x Bestrahlg. 3 x Bestr. u. Chemother. 1 x Chemother.	keine
CLATWORTHY 1974	5	6 Wo., 3 J, Rest?	5 HB	fraglich	1 x Lungen-metastasen Rest keine	1 x Bestrahlg. 4 x Operation	3 überleben 4,5 bis 11 J
CLATWORTHY 1974 zitiert LESTER	3	fragl.	3 HB	fraglich	keine	3 x Operation	3 Langzeit-überlebende
COHN 1969	4	2,5 M bis 10 J	4 HB	3 x 1 Lappen 1 x multipel beide Lapp.	1 x Nieren-metastasen	3 x Operation 1 x Bestrahlg. u. Prednisol.	2 leben 2 J 9 M bzw. 3 J
DILLARD 1969	5	14 J, sonst keine Angab.	1 HC Rest 0	1 x linker Lappen Rest fehlt	keine	Operation	3 überleben 5 bis 6 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
MC DONALD 1967	4	9 M bis 14 J	2 HB 2 HC	1 x 1 Lappen 1 x multipel beide Lapp. Rest fragl.	3 x Lungen-metastasen	1 x Operation 1 x Chemother.	1 Fall überl. 2 J 3 M, dann Exitus
DOW 1968	1	7 Wo.	HB	linker Lappen	fraglich	Operation u. Chemother.	bis dato 6 M
EHRHARDT 1968	1	4 M	0	fraglich	fraglich	keine spezif.	keine
EIN 1974	11	alle älter als 10 Wo.	11 HB	fraglich	teilweise Lungen-metastasen	Operation	6 überleben 1 bis 13 J
ESTAVOYER 1975	5	post part. bis 14,5 J	3 HB 1 HC 1 0	2 x beide Lappen, 2 x rechter Lappen, Rest fragl.	3 x Lungen-metastasen 1 x cerebr. Metastasen	2 x Bestrahlg. 2 x Operation	1 Exitus nach 3 J, sonst keine
EXELBY 1971	8	8 M bis 14 J	2 HB 4 HC 2 0	3 x linker Lappen, 5 x rechter Lappen	keine	8 x Operation	3 überleben 4 bis 18 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
EXELBY 1974	3	fragl.	3 HB	fraglich	keine	3 x Chemother. u. Bestrahlg. u. Operation	3 Langzeit-überlebende
FISH 1966	6	8 M bis 6 J	5 HB 1 HC	2 x rechter Lappen, 4 x diffus	2 x Lungen-metastasen	1 x Operation 1 x Bestrahlg. Rest keine	1 Patient überlebt 3 J
FISH 1966	sum-ma-risch	fragl.	HB	linker od. rechter Lappen	fraglich	Operation	von 33 überleben 7 länger als 5 J
FOSTER 1970	sum-ma-risch 46	fragl.	HB und HC	fraglich	fraglich	46 x Operation	7 leben länger als 5 J
Hinweis auf:							
FOSTER 1968	1	4 J	0	rechter Lappen	keine	Operation	lebt 2 J
DILLARD 1969	1	2,5 J	0	linker Lappen	keine	Operation	lebt 7 J
OCHSNER 19 ?	1	fragl.	0	fraglich	keine	Operation	lebt 5 J
SMITH 19 ?	1	13 J	0	rechter Lappen	keine	Operation	lebt 5 J
TAYLOR 1969	2	0,5 J - 8 J	0	fraglich	keine	Operation	leben 6 J und 14 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
FRAUMENI 1969	2	11 Wo. 13 M	2 HB	rechter Lappen, multipel	1 x Lungen-metastasen	1 x Operation 1 x Chemother.	keine
GANS 1966	4	3 M bis 9 J	2 HB 2 HC	3 x rechter Lappen, 1 x linker Lappen	1 x generalisierte Metastasen	4 x Operation	1 Patient lebt 7 J
GERHARD 1969	6	fragl.	6 O	4 x rechter Lappen, 2 x multipel beide Lapp.	2 x Lungen-metastasen	1 x Chemother. 2 x Operation u. Bestrahlg. u. Chemother.	keine
GJESSING 1965	1	1,5 J	HB	fraglich	Lungenmet.	Bestrahlg.	keines
GRASER 1968	9	2 M bis 10 J	3 HB 5 HC 1 O	fraglich	1 x Lungen-metastasen 1 x Lymph-knotenmet.	1 x Operation 5 x Chemother. Rest keine Therapie	1 Patient lebt 15 J, Rest keine
GUTJAHR 1975	9	2 M bis 10,5 J	8 HB 1 HC	3 x rechter Lappen, 2 x linker Lappen, 4 x beide Lappen	2 x Lungen-metastasen 1 x Skelett-metastasen	3 x Operation Rest keine Therapie	keine

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
HAGSTROM 1968	1	11 J	HC	fraglich	Lungenmet.	keine	keine
HAN 1974	10 summa-risch	2 M bis 2 J	HB	8 x rechter Lappen, 3 x linker Lappen	2 x Metast.	10 x Operation	1 Patient lebt länger als 2 J
HANAWA 1969	10 summa-risch	fragl.	O	fraglich	fraglich	5 x Operation	2 überleben länger als 4 J
HASEGAWA 1971	1	5 M	HB	linker Lappen	keine	intraart. Chemother. Operation	lebt 1975 bereits länger als 5 J
HASEGAWA 1973	3	1 J bis 4 J	2 HB 1 O	2 x linker Lappen, 1 x fragl.	keine	1 x Operation 1 x Operation u. Chemother. 1 x Chemother.	1 Patient lebt 9 J
HASEGAWA 1973	4	1 J 5 M bis 7 J 8 M	3 HB 1 HC	2 multipel, beide Lappen, 1 x linker Lappen, 1 x rechter Lappen	1 x Lungen-metastasen	2 x Operation 1 x Op u. Rad. 1 x Rad. u. Chemother.	keine

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
HASEGAWA 1973	8	3 M bis 16 J	8 O	3 x li.Lapp. 3 x re.Lapp. 2 x bd.Lapp.	1 x Metast.	6 x Operation 1 x Chemother. u. Rad.	1 Patient lebt 4 J 9 M
HELBIG 1969	2	5 M bis 7 M	1 HB 1 O	1 x re.Lapp. 1 x beide Lappen	keine	2 x Operation	1 Patient lebt 4 J
HERFARTH 1972	2	1 J 9 M	1 HB 1 HC	1 x re.Lapp. 1 x fragl.	keine	1 x Operation	1 Patient lebt 1,5 J
HERMANN 1970	1	15 M	HB	beide Lapp.	keine	Chemother. u. Rad. u. Operat.	lebt länger als 3 J 1974: 7,5 J
HOLTON 1975	7	4 M bis 10 J	4 HB 3 HC	3 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 3 x beide Lappen	2 x Lungen-metastasen 1 x abdom. Metastasen	3 x Chemother. 4 x Operation u. Chemother.	3 leben länger als 2 u. 3 J
HONJO 1974	2	5 M 8 M	2 HB	1 x li.Lapp. 1 x re.Lapp.	keine	2 x Operation	1 Patient lebt 5 J 5 M
HOUSTEK 1968	1	12 J	HC	v.a. link. Lappen	Omentum-Metastasen	Operation	keines
HOWAT 1971	Fälle erfaßt bei KEELING (dieselbe Klinik)						

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
JAMES 1966	1	1 J	0	fraglich	Lungen- u. Knochen-markmetast.	Operation u. Chemother.	keines
ISHAK 1967	47 summa-risch	0 J bis 15 J	35 HB 12 HC	25 x recht. Lappen 6 x linker Lappen 14 x beide Lappen	40 x ver-schiedene Metastasen	7 x Rad.mit u. ohne Chemoth. 15 x Operat. 3 x Op. u. Rad. 1 x Op. u. Rad. u. Chemother. 1 x Chemother. 1 x Op.u.Chem.	6 Patienten leben 4 bis 13 J
ISHIDA 1974	5	1 M bis 7 J	4 HB 1 HC	1 x recht. Lappen 2 x linker Lappen	keine	2 x Operation u. Chemother. 2 x Rad. u. Chemother. 1 x Chemother.	1 Patient lebt 4 J 8 M, dann Rezidiv
ITO 1969	7	0 J bis 12 J	6 HB 1 0	1 x linker Lappen Rest fragl.	1 x Nieren-metastasen	2 x Chemother. 2 x Op.u.Chem. 1 x Op. u. Rad. Rest keine Therapie	3 Patienten leben 12 bis 29 M
KAPPEL 1972	3	6 M bis 14 J	2 HB 1 HC	1 x re.Lapp. 1 x bd.Lapp. 1 x multi-nodulär	keine	1 x Chemother. 2 x Operation	1 Patient lebt 2 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
KASAI 1967	6	4 M bis 22 M	6 HB	3 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 2 x bd.Lapp.	1 x Nebennierenmet. beidseits	4 x Operation 1 x Rad. 1 x keine Th.	2 Patienten leben 2 J bzw. 5,5 J
KASAI 1970	23	2 M bis 12 J	20 HB 3 HC	fraglich	keine	Operation	9 Patienten leben 3 J und mehr
KEELING 1971	36	2 Wo. bis 12,5 J	32 HB 4 HC	4 x rechter Lappen 3 x linker Lappen 16 x beide Lappen Rest fragl.	16 x Lungenmetastasen 11 x andere Metastasen	6 x Operation 1 x Chemother. 2 x Operation u. Chemother. 3 x Operation u. Ch.Th.Rad. 3 x Rad. 1 x Op. u. Rad. 2 x Chemother. u. Rad. 17 x keine Th.	1 Patient überlebt 4 J, Rest: Exitus vorher
KILMAN 1969	1	fragl.	0	re. Lappen	Lungenmet.	Operation	überlebt 5 J
KINAMI 1974	1	6 M	HB	li. Lappen	keine	Operation	überlebt 2 J
KÖTTGEN 1961	1	2,5 M	HB	fraglich	Lungenmet. u. Paraaortal	Chemother.	keines

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
KOMP 1972	1	13 J	HC	fraglich	Lungen- u. Hirnmetast.	Rad. u. Chemother.	keines
KUMAR 1975	1	fragl.	HB	beide Lappen	keine	Op. u. Rad. u. Ch.Th.	Patient lebt 3 J
KURZ 1977	3	4 M bis 5 J	3 HB	2 x 1 Lapp. 1 x beide Lappen	1 x Knochen-metastasen 1 x Metast. an der Fußsohle	1 x Operation 1 x Operation u. Chemother. u. Rad. 1 x Chemother. u. Rad.	1 x Vollremis-sion bis 17 M, 1 x Tumor-Rückgang, 1 x 1 J ge-sund
LASCARI 1970	1	4 M	HB	beide Lappen	keine	Chemother.	Patient lebt läng.als 2 J
LIN 1966	6	6 M bis 13 J	3 HB 1 HC 2 O	5 x rechter Lappen 1 x linker Lappen	keine	6 x Operation	länger als 5 bzw. 13 M
LIN 1970	2	1 Tg. 4 M	2 HB	1 x li.Lapp. 1 x bd.Lapp.	keine	1 x Operation	1 Patient lebt länger als 6 J
LONGMIRE 1961	2	8 M 8 J	1 HB 1 HC	1 x li.Lapp. 1 x bd.Lapp.	1 x Metast.	1 x Operation u. Chemother. 1 x Op. u. Rad. u. Chemother.	1 Patient lebt länger als 5 M

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
LONGMIRE 1965	4	3 Wo. bis 8,5 J	1 HB 3 O	3 x li.Lapp. 1 x re.Lapp.	1 x ausgedehnte Metastasen	4 x Operation	3 Patienten leben 10 M bis 2 J 8 M
MC MAHON 1971	3	4 M bis 2 J	3 HB	2 x re.Lapp. 1 x bd.Lapp.	1 x Lungenmetastasen	1 x Op. u. Rad. Rest keine Therapie	1 Patient lebt länger als 1 J
MARSDEN 1968	3	4 M bis 11 J	3 HB	fraglich	1 x Lungenmetastasen	keine	keine
MARTIN 1969	5	4 M bis 12 J	5 HB	4 x re.Lapp. 1 x li.Lapp.	1 x Lungenmetastasen 1 x Retroperitonealmetastasen	1 x Operation 2 x Op. u. Rad. u. Chemother. 2 x Op. u. Rad.	1 Patient lebt 3 J 8 M
MAYS 1971	2	4 M 6 M	2 HB	fraglich	keine	2 x Operation	2 Patienten leben länger als 5 J
MENSI 1968	1	1 J	HB	fraglich	keine	Operation	überlebt länger als 3 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
MISUGI 1967	24	0 J bis 14 J	19 HB 5 O	13 x recht. Lappen 3 x li.Lapp. 5 x bd.Lapp. Rest fragl.	8 x Lungen-metastasen 5 x lokale Metastasen	Operation u. Rad. u. Chemother.	nur 1 Patient lebt länger als 3 J
MISUGI 1975	1	11 M	HB	beide Lappen	keine	Operation u. Chemo-therapie	keines
MODLIN 1967	1	6 M	HB	rechter Lappen	keine	Operation	Patient lebt 17 J
MOVASSAGHI 1970	6	fragl.	6 O	fraglich	2 x Lungen-metastasen	6 x Operation	2 Patienten leben 18 M bzw. 4 J
MÜLLER 1973	3	4 M bis 6,5 J	3 HB	2 x re.Lapp. 1 x li.Lapp.	keine	2 x Operation	1 Patient lebt 6,5 J
MUKHERJEE 1967	1	8 M	HB	fraglich	fraglich	keine Therap.	keines
NELSON 1966	1	16 M	O	fraglich	keine	Operation	Patient lebt länger als 7 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
NIKAIDOH 1970	11	3 M bis 15 J	7 HB 2 HC 2 O	5 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 5 x beide Lappen	4 x Lungen-metastasen 4 x weitere Metastasen	3 x Operation 1 x Operation u. Chemother. 2 x Op. u. Rad. u. Chemother. 2 x Rad. 1 x Chemother.	1 Patient lebt 3 J 4 M, dann Exitus, Rest keines
NIXON 1965	6	5 M bis 7 J	5 HB 1 HC	4 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 1 x fraglich	1 x Lungen-metastasen	4 x Operation 2 x Operation u. Chemother.	1 Patient lebt länger als 1 J
NOMIYAMA 1973	1	2 M	HB	fraglich	keine	Chemother. u. Rad.	bis dato 9 M
ŌBE 1968	1	13 Tg.	HB	fraglich	keine	Operation u. Chemother.	"gesund"
OCHSNER 1971	3	fragl.	3 HB	3 x rechter Lappen	keine	3 x Operation	2 Patienten leben 6 + 8 J
OKABE 1974	5	4 M bis 3 J 6 M	5 HB	1 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 1 x bd.Lapp. 1 x Lobus quadrat.	1 x Metast.	3 x Op. u. Rad. u. Chemother. 2 x Operation u. Chemother.	2 Patienten leben 5 J 10 M bzw. 7 J 6 M

Tab. 6:

Autor		Fall-zahl	Alter (M.J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
OKUMURA	1970	2	2 M 3 M	2 HB	2 x beide Lappen	keine	1 x Chemother. 1 x Rad.	2 Patienten leben 8 J bzw. 2 J 10 M
PARKER	1970	1	2,7 J	HB	re. Lappen	keine	Op. u. Rad.	lebt üb. 8 J
PATIL	1969	1	9 M	HB	Lob.caudat.	keine	Operation	lebt 1 J
POLLICE	1973	5	2 J bis 15 J	3 HB 2 HC	2 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 2 x bd.Lapp.	1 x Lungen-metastasen	1 x Operation 1 x Chemother. Rest keine Therapie	2 leben jeweils 10 M und sind wohlauf
PRATT	1974	1	fragl.	HB	fraglich	fraglich	Chemother.	keines
RICKERS	1963	1	9 J 8 M	HC	multi-nodulär	Lungen-metastasen	Chemother.	keines
RICKHAM	1969	7	3 M bis 1 J 11 M	7 HB	4 x re.Lapp. 3 x bd.Lapp.	1 x Lungen-metastasen	2 x Operation 3 x Operation u. Chemother. 2 x keine Th.	keines
RUTTEN	1969	2	2 J 4 J	2 HB	1 x li.Lapp. 1 x bd.Lapp.	keine	1 x Operation u. Chemother. 1 x keine Th.	keines

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
SCHIODT 1970	8	2 M bis 14 J	7 HB 1 HC	5 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 1 x multipel	1 x Lungen-metastasen 1 x Lymph-knotenmet.	5 x Operation Rest keine	2 Patienten leben 24 M und 29 M
SELAWRY 1968	1	fragl.	HB	fraglich	keine	Chemother.	lebt bis dato 20 M
SHARPSTONE 1972	1	10 M	HB	fraglich	fraglich	Operation	lebt bis dato 10 M
SILVERMAN 1975	1	8 M	HB	beide Lappen	Lungen- u. Lymphknoten-metast.	Chemother. u. Rad.	keines
SINNIAH 1974	20	5 M bis 14 J	16 HB 4 HC	6 x re.Lapp. 2 x li.Lapp. 4 x bd.Lapp. Rest fragl.	7 x Lungen-metastasen 3 x weitere Metastasen	1 x Operation 5 x Operation u. Chemother. 3 x Op. u. Rad. u. Chemother. 2 x Chemother. 3 x Chemother. u. Rad. 1 x Rad.	4 Patienten überleben: 3 J, 3 J 5 M, 4,5 J und 5 J
STAHL 1972	1	4,5 M	HB	rechter Lappen	keine	Operation	Patient lebt fast 5 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
STAUFFER 1973	5	6 M bis 8 J 7 M	2 HB 3 O	1 x re.Lapp. 1 x bd.Lapp. Rest fragl.	keine	2 x Operation 1 x Operation u. Chemother. 1 x Chemother. u. Rad. 1 x keine Th.	1 Patient lebt 4 J
SUGAHARA 1973	1	14 J	O	linker Lappen	keine	Operation	Patient lebt 22 M
SUNADA 1970	7	7 M bis 11 J 6 M	4 HB 1 HC 2 O	2 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 4 x bd.Lapp.	1 x Lungen-metastasen	3 x Operation 2 x Rad. 1 x Chemother.	1 Patient lebt 2 J 6 M
TAN 1973	3 summarisch	fragl.	3 O	fraglich	fraglich	3 x Chemother.	keines
TAN 1975	4 summarisch	fragl.	3 HB 1 HC	fraglich	fraglich	4 x Chemother.	1 Patient lebt 14 M
TAYLOR 1969	9 summarisch	1 x 7 J Rest fragl.	8 HB 1 HC	fraglich, 1 x beide Lappen	fraglich	8 x Operation	4 Patienten leben: 2 J, 3 J, 6 J, 14 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassifizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
TÜBINGEN 1981	10	2 M bis 16 J	6 HB 2 HC 2 O	4 x 1 Lapp. 5 x 2 Lapp. 1 x fraglich	1 x Lungen-metastasen 1 x Lungen- u. Skelett-metastasen 1 x Metast. im Omentum majus	1 x Op. u. Rad. u. Chemother. 1 x Chemother. 3 x Operation 4 x Operation u. Chemother.	1 Patient lebt über 5 J, 3 Patienten leben über 2 J
TURMEL 1973	5	8 M bis 13 J	2 HB 3 HC	4 x re.Lapp. 1 x li.Lapp.	fraglich	5 x Operation	fraglich
WANG 1975	3	fragl.	3 HB	fraglich	fraglich	3 x Chemother.	2 x völlige Remission
WATANABE 1968	1	5 J 4 M	HB	linker Lappen	keine	Operation	Patient lebt 1 J 5 M
WATANABE 1968	28 summarisch	0 J bis 15 J	7 HB 21 O	fraglich	fraglich	28 x Operat.	11 Patienten überleben 3 M bis 5,5 J, 2 Patienten überleben 14 M, 5 J
WATKINS 1965	1	fragl.	O	recht.Lapp.	keine	Operation	Pat. lebt 6 J

Tab. 6:

Autor	Fall-zahl	Alter (M,J)	Klassi-fizier.	Ausdehnung	Metastasen	Therapie	Langzeit-ergebnisse
WEINBERG 1976	1	5 J 9 M	HC u. Zir-rhose	fraglich	Lungen- u. Lymph-knotenmet.	keine Th.	keines
WEINBERGER 1971	1	20 M	HB	rechter Lappen	keine	Operation	Patient lebt 3 J
YANG 1972	9	0,5 M bis 10 J	9 HB	7 x re.Lapp. 1 x li.Lapp. 1 x bd.Lapp.	1 x Lungen- u. Rücken-markmetast.	7 x Operation 1 x Rad. u. Chemother.	4 Patienten leben: 21 M, 2,5 J, 3 J, 8 J
YANO 1971	2	9 J 8 M 14 J	2 HB	1 x re.Lapp. 1 x li.Lapp.	keine	2 x Operation	1 Patient lebt 3 J, bei 1 Pat. nach 7 J Re-zidiv, dann Exitus

2. Identische Fälle zweier Autoren mit teilweise variierenden Angaben

Die Fallstudien von KEELING (1971) und HOWAT (1971), die beide dem "Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London" entstammen, decken sich teilweise in ihren Angaben.

Bei 5 Patienten finden sich abweichende Aussagen:

KEELING Nr. 18: Im Gegensatz zu HOWAT Nr. 5 keine Bestrahlung;

KEELING Nr. 20: Bestrahlung und vorhandene Metastasen bei HOWAT Nr. 6 nicht vermerkt;

KEELING Nr. 27: Vincristin und Cyclophosphamid als therapeutische Maßnahme fehlt bei HOWAT Nr. 9;

KEELING Nr. 30: Alter und Symptomdauer differieren im Vergleich zu HOWAT Nr. 10;

KEELING Nr. 2: (Hepatocarcinom): Bestrahlung bei HOWAT Nr. 12 nicht vermerkt.

In meiner Darstellung der Ergebnisse hielt ich mich an die Aussagen von KEELING.

L e b e n s l a u f

Am 2.10.1952 wurde ich, Anni Gudrun Burghardt, als Tochter des Otto Burghardt und seiner Ehefrau Maria, geb. Ehret, in Stuttgart geboren.
Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule in Spielberg (Schwarzwald), anschließend die Christophorusschule (Neusprachliches Gymnasium) in Altensteig, wo ich im Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.
Im Herbst desselben Jahres nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf und wechselte im April 1979 nach München, wo ich am 12.5.1981 die Dritte Ärztliche Prüfung erfolgreich absolvierte.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321